

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronate Viatris 70 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 70 mg alendroninezuur in de vorm van natriumalendronaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 150,94 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte biconvexe tablet met een diameter van ongeveer 9,5 mm, met "AD70" aan een zijde van de tablet en "G" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose.
Alendronaat vermindert het risico van wervel- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

De aanbevolen dosering is 1 tablet van 70 mg eenmaal per week. 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

Ouderen:

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

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/minuut.

Pediatrische populatie:

De veiligheid en werkzaamheid van natriumalendronaat (de werkzame stof) bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij

kinderen jonger dan 18 jaar. De momenteel beschikbare gegevens over alendroninezuur bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor orale toediening

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.).

Alendronate in een dosering van 70 mg eenmaal per week werd niet bestudeerd voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

3.3 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 het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Hypocalciëmie (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen 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 (zie rubriek 4.8).

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 (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose 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. Osteonecrose 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 osteonecrose 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 osteonecrose 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 osteonecrose 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, regelmatige 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 pijn of uitscheiding, of 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 van de behandeling. 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. Die 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 werveling. Die 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 risicobatenverhouding.

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.

Atypische fracturen van andere botten

Atypische fracturen van andere botten, zoals de ulna en de tibia, zijn ook gemeld bij patiënten die een langdurige behandeling kregen. Net als bij atypische femurfracturen treden deze fracturen op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren prodromale pijn voordat ze zich presenteren met een volledige fractuur. In geval van een ulnafractuur kan dit geassocieerd zijn met herhaalde belasting die gepaard gaat met langdurig gebruik van loophulpmiddelen.

Huidreactie

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

Dosis gemist

De patiënten moeten de instructie krijgen dat, indien ze een dosis van Alendronate Viatrix

vergeten in te nemen, die 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 week 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 voor met dit geneesmiddel begonnen wordt. Bij patiënten met dergelijke stoornissen moeten het serumcalciumgehalte en symptomen van hypocalciëmie gecontroleerd worden tijdens de behandeling met Alendronate Viatris.

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 glucocorticoïden 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 corticoïden krijgen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie 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 voor 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 of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen bepaalde bijwerkingen ervaren (zoals wazig zien, duizeligheid en ernstige bot-, spier- of gewrichtspijn (zie rubriek 4.8)) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

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
Opgezetten 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
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
Musculoskeletale (bot-, spier- of gewrichts-) pijn	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Zenuwstelsel-aandoeningen				
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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)].

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 [§]
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid [†]
	Soms	dysgeusie [†]
Oogaandoeningen:	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Vaak	vertigo [†]

	Zeer zelden	osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maag-darmstelselaandoeningen:	Vaak	buikpijn, dyspepsie, verstopping, diarree, flatulentie, slokdarmulcus*, dysfagie*, abdominale distensie, maagzuurregurgitatie
	Soms	nausea, braken, gastritis, oesofagitis*, slokdarmerosie*, melena†
	Zelden	slokdarmstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, perforaties, zweren, 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-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse‡
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Zeer vaak	pijn in skeletspierstelsel (botten, spieren of gewrichten) die soms ernstig kan zijn†§
	Vaak	zwelling van de gewrichten†
	Zelden	osteonecrose van de kaak‡§, atypische subtrochanterische fracturen en fracturen van de femurschaft (bijwerking van de klasse der bisfosfonaten) ⊥
	Niet bekend	atypische fracturen van andere botten
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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen

Hoewel de pathofysiologie onzeker is, duidt consistent bewijs uit epidemiologische onderzoeken op een verhoogd risico op atypische subtrochantere en femurschachtfracturen bij langdurige behandeling met bisfosfonaten voor postmenopauzale osteoporose, met name na drie tot vijf jaar gebruik. Het absolute risico op atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) blijft zeldzaam.

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

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 symptomen ter hoogte 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

4.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor behandeling van botaanandoeningen, bisfosfonaten.

ATC-code: M05BA04.

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van Alendronate Viatris, natriumalendronaat trihydraat, is een bisfosfonaat dat de botafbraak door osteoclasten afremt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinische onderzoeken is aangetoond dat alendronaat zich bij voorkeur hecht op plaatsen met actieve botresorptie. De activiteit van de osteoclasten wordt

afgeremd, maar de rekrutering en de binding van de osteoclasten worden niet beïnvloed. De botmassa die tijdens een behandeling met alendronaat wordt gevormd, heeft een normale structuur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose:

Osteoporose wordt gedefinieerd als een BMD (bone mass density - botdichtheid) van de wervelkolom of de heup die 2,5 SD lager is dan het gemiddelde van een normale, jonge populatie, of door een antecedent van een fractuur door botbroosheid, ongeacht de BMD.

De therapeutische equivalentie van alendronaat 70 mg wekelijks (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) werd aangetoond in een multicentrische studie van 1 jaar bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose. De gemiddelde stijging ten opzichte van de uitgangswaarde van de BMD van de lumbale wervelkolom na één jaar was 5,1% (95% BI: 4,8-5,4%) in de 70 mg-groep en 5,4% (95% BI: 5,0-5,8%) in de 10 mg-groep. De gemiddelde BMD-stijgingen in de behandelingsgroep met 70 mg wekelijks en 10 mg/dag waren respectievelijk 2,3% en 2,9% in de femurhals en 2,9% en 3,1% in de totale heup. De BMD-stijgingen op andere plaatsen van het skelet waren voor de twee behandelingsgroepen ook vergelijkbaar.

Het effect van alendronaat op de BMD en de fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen werd onderzocht in twee werkzaamheidsstudies met een zelfde design (n=994) en in de "Fracture Intervention Trial" (FIT: n=6459).

Na drie jaar behandeling met alendronaat 10 mg/dag in de werkzaamheidsstudies steeg de botdichtheid (BMD) met gemiddeld 8,8%, 5,9% en 7,8% in respectievelijk de wervelkolom, de femurhals en de trochanter ten opzichte van de placebo. Ook de BMD van het lichaam als geheel nam significant toe. Het percentage patiënten dat één of meer wervelfracturen opliep was 48% lager bij behandeling met alendronaat dan in de placebogroep (alendronaat 3,2% versus placebo 6,2%). In de uitbreiding van die studies met twee jaar werd een verdere stijging van de BMD in de wervelkolom en de trochanter gezien. De BMD in de femurhals en de BMD van het lichaam als geheel bleven stabiel.

FIT bestond uit twee placebogecontroleerde studies met alendronaat (5 mg/dag gedurende twee jaar en 10 mg/dag gedurende nog één of twee jaar):

- **FIT 1:** Een studie van drie jaar bij 2027 patiënten met minstens één wervelfractuur (indeukingsfractuur) bij aanvang van de studie. In die studie verminderde alendronaat eenmaal per dag de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 47% (alendronaat 7,9% versus placebo 15,0%). Bovendien werd een statistisch significante daling van de incidentie van heupfracturen aangetoond (1,1% versus 2,2%, een daling met 51%).
- **FIT 2:** Een studie van vier jaar bij 4432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfracturen bij inclusie in de studie. Een analyse van de subgroep van de vrouwen met osteoporose (37% van de totale populatie die osteoporose vertoonde volgens de bovenvermelde definitie) toonde een significant verschil in de incidentie van heupfracturen (alendronaat 1,0% versus placebo 2,2%, een daling met 56%) en van de incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9% versus 5,8%, een daling met 50%).

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 $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen.

Pediatrische populatie

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 gegevens

Absorptie

In vergelijking met de intraveneuze referentiedosis is de biologische beschikbaarheid van oraal toegediend alendronaat 0,64% bij vrouwen voor dosissen van 5-70 mg wanneer die worden toegediend na een nacht vasten en twee uur vóór een standaardontbijt. De biologische beschikbaarheid verminderde tot ongeveer 0,46% en 0,39% indien alendronaat werd toegediend respectievelijk een uur of een half uur voor een standaardontbijt. In de osteoporosestudies was alendronaat doeltreffend als het minstens 30 minuten vóór het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

Als alendronaat werd toegediend samen met of tot twee uur na een standaardontbijt, was de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar laag. Koffie en sinaasappelsap verminderen de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60%.

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

Distributie

Studies bij ratten tonen aan dat alendronaat na toediening van 1 mg/kg tijdelijk over de weke weefsels wordt verspreid en daarna snel wordt opgenomen door het bot of in de urine wordt uitgescheiden. Het gemiddelde distributievolume in evenwichtstoestand, met uitsluiting van bot, is bij de mens minstens 28 liter. De plasmaconcentratie van het geneesmiddel na orale toediening van een therapeutische dosis ligt beneden de opsporingsgrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in humaan 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 ongeveer 50% van de radioactiviteit binnen 72 uur uitgescheiden via de urine. Er werd weinig of geen radioactiviteit teruggevonden in de faeces. De renale klaring was 71 ml/minuut na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg en de systemische klaring was nooit hoger dan 200 ml/min. Binnen zes uur na intraveneuze toediening daalt de plasmaconcentratie met meer dan 95%. Gezien de trage afgifte van alendronaat uit het skelet wordt de halfwaardetijd bij de mens geraamd op > 10 jaar. Bij ratten wordt alendronaat niet uitgescheiden via het renale transportsysteem van zuren of basen. We verwachten dan ook niet dat dit geneesmiddel de eliminatie van andere geneesmiddelen via dit systeem zal verstoren bij de mens.

Nierinsufficiëntie

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat een geneesmiddel dat niet wordt afgezet in het bot, snel wordt uitgescheiden via de urine. Na chronische toediening van cumulatieve intraveneuze dosissen tot 35 mg/kg bij dieren werd geen verzadiging van de botopname vastgesteld. Net zoals bij dieren, zal de eliminatie van alendronaat via de nieren waarschijnlijk verminderen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Maar daar bestaan geen klinische gegevens over. Daarom is

bij patiënten met een verminderde nierfunctie een grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Studies bij ratten hebben aangetoond dat toediening van alendronaat tijdens de dracht dystocie veroorzaakt bij de moederdieren ten gevolge van hypocalciëmie. Ratten die in studies hoge dosissen kregen, vertoonden een verhoogde incidentie van onvolledige foetale ossificatie. De relevantie hiervan voor mensen is onbekend.

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

Heldere, groene of witte opake PVC/aluminium-blisterverpakkingen met 4, 8 of 12 tabletten.

Hoge dichtheid polyethyleen container (HDPE) met polypropyle sluiting en een optioneel polyethyleen vulmiddel, met 4, 8, 12 of 100 (dispenserverpakking) tabletten.

Enkel voor België: Driedelig etui met een blisterverpakking met 4 (vier) tabletten met een doseringskalender en de patiëntenbijsluiter bevestigd op het middelste luik.

* Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

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

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE284033 (blisterverpakking)
BE284042 (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

08/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025