

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Sandoz 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel

Per tablet 11,53 mg watervrij kaliumalendronaat (100%) overeenkomend met 10 mg alendroninezuur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ovale tabletten met de inscriptie 10.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose ter vermindering van het risico van vertebrale compressie- en/of heupfracturen.
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op osteoporose.
- Behandeling van ernstige osteoporose bij mannen ter vermindering van het risico van vertebrale fracturen. Het effect op heupfracturen is niet aangetoond.
- Behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose bij mannen en vrouwen.
- Preventie van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose bij mannen en vrouwen met een verhoogd risico bij wie een lage botmassa (T-score ≤ -1 is vastgesteld) (zie rubriek 5.1 voor de definitie van 'verhoogd risico').

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor een goede absorptie van alendronaat:

moet Alendroninezuur Sandoz 10 mg alleen met kraanwater worden ingenomen, ten minste een halfuur voor het eerste eten, 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).

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Alendroninezuur Sandoz 10 mg voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terechtkomt en de kans op lokale en oesofageale irritatie/bijwerkingen te verminderen (zie 4.4):

- mag Alendroninezuur Sandoz 10 mg alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas water (niet minder dan 200 ml). dient de patiënt Alendroninezuur Sandoz 10 mg heel door te slikken. De patiënt dient niet op de tablet te kauwen, deze fijn te maken of de tablet in de mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.

- mag de patiënt niet gaan liggen totdat deze gegeten heeft, wat minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- mag de patiënt tot 30 minuten na inname van Alendroninezuur Sandoz 10 mg niet gaan liggen.
- dient Alendroninezuur Sandoz 10 mg niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

Gebruik bij 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.

Gebruik bij nierfunctiestoornis: Bij patiënten met een GFR van meer dan 35ml/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:

Alendroninezuur wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en effectiviteit bij condities geassocieerd met pediatrische osteoporose (zie ook rubriek 5.1).

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

De aanbevolen dosering is 10 mg per dag.

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

De aanbevolen dosering is 5 mg per dag (de 5 mg dosering is echter niet mogelijk met Alendroninezuur Sandoz 10 mg tabletten).

Behandeling van ernstige osteoporose bij mannen

De aanbevolen dosering is 10 mg per dag.

Behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose bij mannen en vrouwen.

Preventie van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose bij mannen en vrouwen met verhoogd risico

De aanbevolen dosering is 5 mg per dag behalve bij postmenopauzale vrouwen die geen oestrogeen krijgen; voor hen is de aanbevolen dosering 10 mg per dag.

De 5 mg dosering is echter niet mogelijk met Alendroninezuur Sandoz 10 mg tabletten.

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de slokdarm kunnen vertragen, zoals strictuur of achalasia.
- Niet ten minste 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Overgevoeligheid voor alendronaat of voor één van de hulpstoffen
- Hypocalciëmie
- Zie ook rubriek 4.4, "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een risico is op verergering van de onderliggende ziekte, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening aan het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesophagus, gastritis, duodenitis of ulcera, of in geval van recente (in het afgelopen jaar) ernstige gastro-intestinale aandoeningen zoals ulcus pepticum, actieve gastro-

intestinale bloeding of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett slokdarm moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Bij met alendronaat behandelde patiënten zijn bijwerkingen aan de oesophagus gemeld (waarvan sommige ernstig waren en opname in het ziekenhuis noodzakelijk maakten), zoals oesofagitis, oesophagus-ulcera en oesophagus-erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesophagusstrictuur. Daarom dient de arts alert te zijn op tekenen of symptomen van een mogelijke reactie aan de oesophagus. Patiënten moeten de instructie krijgen om het gebruik van alendronaat te staken en zich onder medische behandeling te stellen als zij symptomen van oesofageale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, of nieuw/verergerd zuurbranden.

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

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er na de introductie van het geneesmiddel zeldzame gevallen van ulcera ventriculi en ulcera duodeni gerapporteerd, in sommige gevallen ernstig en met complicaties. Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Osteonecrose van de kaak, meestal in samenhang met tandextractie en/of plaatselijke infectie (waaronder osteomyelitis), is gemeld bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met daarbij overwegend intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

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

- potentie van het bisfosfonaat (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroïden, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

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

Tijdens behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen bij deze patiënten zo mogelijk worden vermeden. Bij patiënten die tijdens therapie met een bisfosfonaat osteonecrose van de kaak krijgen, kan tandheelkundige chirurgie de aandoening verergeren. Voor patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan, zijn er geen gegevens waaruit blijkt dat stopzetting van behandeling met een bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak vermindert.

De behandelend arts moet zich bij de behandeling van elke patiënt door zijn klinisch oordeel laten leiden op basis van de individuele voor- en nadelen voor de patiënt.

Tijdens de behandeling met een bisfosfonaat moet alle patiënten aangeraden worden om te zorgen voor een goede mondhygiëne, regelmatig hun gebit te laten controleren, en alle verschijnselen in de mond te melden zoals loszittende gebitselementen, pijn of zwelling.

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten kregen. De post-marketingervaring is dat deze symptomen zelden ernstig en/of invaliderend zijn (zie rubriek 4.8). De latentietijd van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na het begin van de behandeling. De symptomen verdwenen meestal na staken van de behandeling. Bij een subgroep van de patiënten traden de symptomen weer op als de patiënt aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat werd blootgesteld.

Hypocalciëmie moet eerst worden verholpen voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen van het mineraalmetabolisme (zoals vitamine-D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met alendronaat gecontroleerd worden.

Vanwege het positieve effect van alendronaat op de toename van botmineralisatie kunnen verlagingen van het serumcalcium en serumfosfaat optreden. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Er zijn echter zeldzame gevallen gerapporteerd van symptomatische hypocalciëmie, die in sommige gevallen ernstig waren en meestal voorkwamen bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyreoïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

Het is daarom vooral belangrijk dat patiënten die glucocorticosteroïden krijgen, voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer voedsel en drank (inclusief 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 30 minuten wachten voordat zij andere orale medicatie gebruiken (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er worden geen andere klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties 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 gebruik van NSAID's wordt geassocieerd met irritaties van het maag-darmstelsel, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van 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 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Alendronaat dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkelingen van het embryo/de foetus of de postnatale ontwikkeling. Toediening van alendronaat tijdens de zwangerschap veroorzaakte bij ratten aan hypocalciëmie gerelateerde dystokie (zie rubriek 5.3).

Gebruik tijdens borstvoeding

Het is niet bekend of alendronaat bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Alendronaat dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bepaalde bijwerkingen die voor Alendroninezuur Sandoz 10 mg zijn gemeld, kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid op het vermogen om machines te bedienen. De individuele reactie op Alendroninezuur Sandoz 10 mg kan variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van eenmaal per week alendronaat 70 mg tabletten (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 gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker met het geneesmiddel samenhangend, worden hieronder genoemd als zij optraden bij $\geq 1\%$ in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met 10 mg alendronaat per dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen tijdens de driejarige studies.

	<i>De eenjarige studie</i>	<i>Driejarige studies</i>
--	----------------------------	---------------------------

	Alendronaat 70 mg één keer per week tablet (n=519) %	Alendronaat 10 mg per dag (n=370) %	Alendronaat 10 mg per dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Abdominale pijn	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Zuurreflux	1,9	2,4	2,0	4,3
Nausea	1,9	2,4	3,6	4,0
Abdominale distensie	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipatie	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarree	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulentie	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcus ventriculi	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesophagusulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelselaandoeningen</i>				
Skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht)	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

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

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: $< 1/10.000$, inclusief incidentele gevallen.

Immuunsysteemaandoeningen:	<i>Zelden:</i> overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	<i>Zelden:</i> symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen. [§]
Zenuwstelselaandoeningen:	<i>Vaak:</i> hoofdpijn, duizeligheid [†] <i>Soms:</i> dysgeusie [†]
Oogaandoeningen:	<i>Soms:</i> oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	<i>Vaak:</i> vertigo [†]
Maagdarmsstelselaandoeningen:	<i>Vaak:</i> buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesophagusulcus*, dysfagie*, opgezetten buik, zure reflux. <i>Soms:</i> misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*,

	oesophaguserosies*, melaena [†] . <i>Zelden:</i> oesophagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste GI-PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen) [§]
Huid- en onderhuidaandoeningen :	<i>Vaak:</i> alopecia [†] , pruritus [†] <i>Soms:</i> uitslag, erytheem. <i>Zelden:</i> uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse [‡] .
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen :	<i>Zeer vaak:</i> musculoskeletale pijn (bot, spier of gewricht), die soms ernstig kan zijn ^{†§} <i>Vaak:</i> gewrichtszwelling [†] <i>Zelden:</i> osteonecrose van de kaak ^{†§} , stressfracturen van de proximale femurschacht ^{†§} , atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking bisfosfonaatklasse) [‡]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen :	<i>Vaak:</i> asthenie [†] , perifeer oedeem [†] <i>Soms:</i> voorbijgaande symptomen als bij een acute fase reactie (myalgie, malaise en zelden koorts) vaak bij instelling van de behandeling [†]

[§] Zie rubriek 4.4

[†] De frequentie in klinisch onderzoek was gelijk aan die van de groep die met geneesmiddel werd behandeld en met placebo.

* zie rubriek 4.2 en 4.4

[‡] Deze bijwerking werd gevonden na het in de handel brengen van het middel. De frequentie was zelden of werd geschat op basis van relevant klinisch onderzoek.

4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan leiden tot hypocalciëmie, hypofosfatiëmie en bijwerkingen aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering alendronaat. Om alendronaat te binden moeten melk of antacida worden toegediend. Vanwege het risico op oesofageale irritatie moet braken niet worden opgewekt en moet de patiënt rechtop blijven.

5.FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten
ATC-code: M05B A04.

Alendronaat is een bisfosfonaat. Bij dieronderzoek concentreert alendronaat zich bij voorkeur in gebieden waar botafbraak plaatsvindt, met name onder osteoclasten; daar remt het de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak zonder een direct effect op de botvorming. In niet-klinisch onderzoek wordt alendronaat in de resorptiezones door de osteoclasten opgenomen, waar het een reversibele remming van de door deze cellen veroorzaakte botafbraak geeft. Omdat er een sterk verband bestaat tussen botvorming en botafbraak, neemt ook de botvorming af, maar in mindere mate dan de afbraak, waardoor de botmassa toeneemt. Gedurende blootstelling aan alendronaat wordt er normaal bot gevormd dat alendronaat in de matrix opneemt, waar het farmacologisch onwerkzaam is. Alendronaat moet daarom chronisch worden toegediend om de osteoclasten in nieuwe resorptiezones te remmen.

De laagste dosis alendronaat die bij ratten de botmineralisatie verstoorde (met osteomalacie als gevolg) was 6000 keer de dosis die nodig was om de afbraak te remmen. Het is zeer onwaarschijnlijk dat alendronaat bij therapeutische doses osteomalacie induceert.

Pediatrische patiënten

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

Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

Osteoporose wordt gekenmerkt door een lage botmassa en als gevolg daarvan een toegenomen kans op fracturen, meestal van wervels, heup of pols. Zij komt bij zowel mannen als vrouwen voor. Bij vrouwen voornamelijk na de menopauze, wanneer het botmetabolisme toeneemt en de snelheid van de botafbraak hoger is dan die van de botvorming, waardoor botverlies optreedt.

Langdurige behandeling van osteoporose met alendronaat 10 mg per dag (tot 5 jaar lang) verlaagt de uitscheiding van indicatoren van de botafbraak deoxypyridinoline en crosslinked N-telopeptiden van type-I-collageen in de urine met ongeveer 50 respectievelijk 70% naar niveaus welke gezien werden bij gezonde premenopauzale vrouwen. Bij patiënten in osteoporosepreventiestudies die alendronaat 5 mg per dag kregen, werden soortgelijke verlagingen gezien. De afname in de snelheid van de botafbraak, die door deze meting was aangetoond, was al na een maand manifest en bereikte na drie maanden een plateau, dat gedurende de gehele duur van de behandeling met alendroninezuur werd gehandhaafd. In onderzoeken naar de behandeling van osteoporose met alendronaat 10 mg per dag werden de indicatoren van de botvorming, osteocalcine en bot-specifieke alkalische fosfatase met ongeveer 50 % en totaal serum-alkalische fosfatase, met ongeveer 25 à 30% verlaagd; deze bereiken na 6 tot 12 maanden een plateau. In onderzoek naar de preventie van osteoporose verlaagde alendronaat 5 mg per dag het osteocalcine en het totaal alkalische fosfatase in het serum met ongeveer 40 respectievelijk 15%.

Behandeling

Effect op botmineraaldichtheid

Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die dagelijks 10 mg alendronaat krijgen, is de gemiddelde toename in de botmineraaldichtheid (BMD) van lumbale wervelkolom, femurhals en trochanter na drie jaar behandelen respectievelijk 8,8%, 5,9% en 7,8% in vergelijking met placebo. Deze toename is in vergelijking met zowel de uitgangswaarden als placebo voor elk meetpunt significant. Ook neemt de BMD van het lichaam als geheel significant toe, wat erop wijst dat de toename in botmassa van de wervelkolom en de heup niet optreden ten koste van andere skeletdelen. De toename in BMD is al na drie maanden manifest en houdt gedurende de gehele behandelingsperiode van drie jaar aan. In de tweejarige extensie van deze onderzoeken werd bij behandeling met alendroninezuur 10 mg per dag een voortzetting van de toename in BMD van de lumbale wervelkolom en de trochanter gezien (absolute additionele toename tussen de jaren drie en vijf: lumbale wervelkolom 0,94%; trochanter 0,88%). De BMD van de femurhals, onderarm en lichaam als geheel bleef gelijk. Alendronaat keert dus de progressie van osteoporose om.

Alendroninezuur is bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) even effectief als bij jongere patiënten (< 65 jaar).

Na stopzetting van de therapie met alendronaat keerde het botmetabolisme geleidelijk terug naar het niveau van voor de behandeling en de BMD nam niet langer toe; versneld botverlies werd echter niet waargenomen. Uit deze gegevens blijkt dat chronische dagelijkse toediening

van alendronaat nodig is om een progressieve toename (zoals gezien in klinisch onderzoek gedurende 3 jaar) in de botmassa te krijgen.

Effect op fractuurincidentie

Analyse van de samengevoegde gegevens voor verschillende doseringen in de bovengenoemde drie-jaarstudies van postmenopauzale vrouwen met osteoporose geeft een statistisch significante en klinisch betekenisvolle reductie van 48% te zien in het aantal met alendronaat behandelde patiënten dat één of meer wervelfracturen had (3,2%) vergeleken met hen die behandeld werden met placebo (6,2%). Van de patiënten die een wervelfractuur kregen, ondervonden degene die behandeld werden met alendronaat minder lengteverlies (5,9 mm vs. 23,3 mm) omdat het aantal en de ernst van de fracturen minder werd. Daarnaast geeft analyse van de samengevoegde gegevens voor doseringen van $\geq 2,5$ mg uit vijf studies van twee of drie jaar een reductie van 29% in de incidentie van niet-wervelfracturen te zien (alendronaat 9,0% vs placebo 12,6%).

The Fracture Intervention Trial (FIT) omvatte twee placebo-gecontroleerde studies: een driejarig onderzoek bij 2.027 patiënten met minstens een wervel(compressie)fractuur bij aanvang, en een vierjarig onderzoek bij 4.432 patiënten met een lage botmassa maar zonder een wervelfractuur bij aanvang. Van deze 4.432 patiënten had 37% osteoporose, gedefinieerd als een BMD van de femurhals van minstens 2,5 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor jonge volwassen vrouwen.

Het driejarig onderzoek gaf een statistisch significante vermindering te zien in de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur (Alendroninezuur 7,9% vs. placebo 15,0%; een vermindering van 47%). Daarnaast werd een statistisch significante vermindering gevonden van de incidentie van heupfracturen (1,1% vs. 2,2%; een vermindering van 51 %).

In het vierjarig onderzoek gaf een analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (T-score femurhals $\leq -2,5$ bij aanvang) een statistisch significante vermindering te zien van de incidentie van heupfracturen (Alendroninezuur 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%).

Bothistologie

Uit histologisch onderzoek van het bot bij postmenopauzale patiënten met osteoporose blijkt dat het bot dat gedurende therapie met alendronaat gevormd wordt, van normale kwaliteit is.

Preventie

In zowel een twee- als een driejarig onderzoek bij vrouwen in de leeftijd van 40 tot 60 jaar die ten minste 6 maanden postmenopauzaal waren, is preventie van botverlies aangetoond. Zoals verwacht was bij de met placebo behandelde patiënten het verlies aan BMD aan de wervelkolom, heup (femurhals en trochanter) en lichaam als geheel ongeveer 1 % per jaar. Daartegenover zorgde alendronaat 5 mg per dag voor een effectieve preventie van het botverlies en leidde het op elk van deze plaatsen tot een zeer significante toename in de botmassa. De gemiddelde procentuele toename in BMD ten opzichte van de uitgangswaarde in de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en lichaam als geheel aan het einde van het tweejarig onderzoek waren respectievelijk 3,46%, 1,27%, 2,98% en 0,67% en aan het einde van het driejarig onderzoek respectievelijk 2,89%, 1,10%, 2,71% en 0,32%. Daarnaast reduceerde alendronaat 5 mg per dag het botverlies in de onderarm in vergelijking met placebo met ongeveer de helft. Alendronaat 5 mg per dag was in deze populatie effectief ongeacht leeftijd, tijd na de menopauze, ras en snelheid van het botmetabolisme bij aanvang.

De 28 patiënten die alendronaat in doses tot 10 mg per dag hadden ontvangen en bij wie na drie jaar een biopt werd uitgenomen, vertoonden een normale bothistologie.

Behandeling van ernstige osteoporose bij mannen

Hoewel osteoporose bij mannen minder vaak voorkomt dan bij postmenopauzale vrouwen, treedt een aanzienlijk deel van de osteoporotische fracturen bij mannen op. De prevalentie van werveldeformiteiten blijkt bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk te zijn. Twee jaar behandeling van osteoporotische mannen met alendroninezuur 10 mg/dag verminderde de uitscheiding in de urine van cross-linked N-telopeptiden van collageen type I met ongeveer 60% en van botspecifieke alkalische fosfatase met ongeveer 40%.

De werkzaamheid van alendroninezuur 10 mg/dag bij mannen (leeftijd 31-87 jaar; gemiddeld 63) met osteoporose is in een tweejarig onderzoek aangetoond. Na twee jaar was de gemiddelde BMD-verhoging t.o.v. placebo bij mannen die alendroninezuur 10 mg/dag kregen: lumbale wervelkolom 5,3%; femurhals 2,6%; trochanter 3,1%; totale lichaam 1,6% (alle $p \leq 0,001$). Alendroninezuur was effectief ongeacht leeftijd, ras, gonadale functie, uitgangswaarde voor botmetabolisme, of uitgangswaarde voor BMD. Net als in de veel grotere studies bij postmenopauzale vrouwen verminderde alendroninezuur 10 mg/dag (beoordeeld met kwantitatieve radiografie) bij deze mannen in vergelijking met placebo de incidentie van nieuwe wervelfracturen (0,8% respectievelijk 7,1%, $p=0,017$) en als gevolg daarvan ook het lengteverlies (-0,6 respectievelijk -2,4 mm, $p=0,022$).

Door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose

Langdurig gebruik van glucocorticoïden gaat vaak gepaard met het ontstaan van osteoporose en als gevolg daarvan fracturen (met name in de wervels, heup en ribben). Dit komt bij mannen en vrouwen van alle leeftijden voor. Patiënten met een verhoogd risico kunnen worden gedefinieerd als patiënten die 7,5 mg prednison (of equivalent) of meer gebruiken gedurende minimaal drie maanden. Osteoporose treedt op als gevolg van een geremde botvorming en een verhoogde botresorptie waardoor er nettobotverlies optreedt. Alendronaat vermindert de botresorptie zonder een directe remming van de botvorming.

In klinisch onderzoek dat één jaar duurde verminderden alendronaat 5 en 10 mg per dag de hoeveelheid N-telopeptide cross-links van collageen type 1 (een indicator van de botresorptie) met ongeveer 60% en de bot-specifieke alkalische fosfatase en totaal alkalische fosfatase in het serum (indicatoren van de botvorming) met ongeveer 25 tot 30% respectievelijk 12 tot 15%. Als gevolg van de geremde botresorptie gaven alendronaat 5 en 10 mg per dag een asymptomatische verlaging van het serumcalcium (ongeveer 1%) en -fosfaat (ongeveer 2 tot 7%).

De werkzaamheid van alendronaat 5 en 10 mg per dag bij mannen en vrouwen die glucocorticoïden gebruiken (minstens 7,5 mg per dag prednison of equivalent) is aangetoond in twee eenjarige studies die nagenoeg identiek waren opgezet. De patiënten ontvingen calcium- en vitamine D-suppletie. Na een jaar bleek uit de gecombineerde studieresultaten dat de gemiddelde toename in BMD bij patiënten die alendronaat 5 mg per dag kregen in vergelijking met placebo als volgt was: lumbale wervelkolom 2,41%; femurhals 2,19%; en trochanter 1,65%. Deze toenames waren op elke plaats significant. De BMD in het lichaam als geheel bleef met alendronaat 5 mg per dag op hetzelfde niveau, waaruit blijkt dat de toename in botmassa in de wervelkolom en heup niet ten koste ging van andere skeletdelen. De toename in BMD met alendronaat 10 mg per dag kwam bij alle patiënten overeen met die bij alendronaat 5 mg per dag, behalve bij postmenopauzale vrouwen die niet met oestrogeen werden behandeld. Bij deze vrouwen was de toename (in vergelijking met placebo) met alendronaat 10 mg per dag groter dan met alendronaat 5 mg per dag in de lumbale wervelkolom (4,11% vs 1,56%) en trochanter (2,84% vs 1,67%), maar niet op de andere plaatsen. Alendronaat was effectief ongeacht de dosering of gebruiksduur van de glucocorticoïden. Daarnaast was

alendronaat effectief ongeacht leeftijd (<65 vs ≥65 jaar), ras (blank vs. andere rassen), geslacht, BMD bij aanvang, botmetabolisme bij aanvang, en toepassing met verschillende andere veel gebruikte geneesmiddelen.

De 49 patiënten die alendronaat in een dosering tot 10 mg per dag hadden gekregen en bij wie na een jaar een biopt werd genomen vertoonden een normale bothistologie.

Laboratoriumbevindingen

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van alendronaat is 0,7% voor doses die variëren van 5 tot 40 mg en die twee uur voor een standaard ontbijt op de nuchtere maag worden toegediend. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6%) was ongeveer gelijk aan die bij vrouwen.

Toediening van alendronaat een uur of een half uur voor een standaard ontbijt geeft een gelijke vermindering van de biologische beschikbaarheid (ongeveer 40%). Onder deze omstandigheden wordt de totale biologische beschikbaarheid tot ongeveer 0,4% gereduceerd.

In onderzoeken naar de behandeling van osteoporose was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten voor het eerste eten of drinken van de dag werd toegediend.

Als alendronaat een of twee uur na een standaardontbijt wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap vermindert 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%).

Verdeling

Alendronaat komt na 1 mg/kg I.V. 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 l. De plasmaconcentraties na therapeutische orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78%.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat alendronaat wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [¹⁴C]alendronaat werd binnen 72 uur ongeveer 50% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd er weinig of geen radioactiviteit in de feces teruggevonden. De rest van de dosis wordt, naar men aanneemt, door het botweefsel geabsorbeerd. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring van alendronaat 71 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.

Eigenschappen bij patiënten met een nierfunctiestoornis

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 4.2 Dosering en wijze van toediening) een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologische veiligheid, toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, brachten geen specifieke gevaren voor mensen aan het licht. Onderzoek bij ratten liet zien dat behandeling met alendronaat tijdens de dracht bij de wijfjes tijdens de partus gepaard ging met dystokie die samenhang met 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

Maltodextrine, mannitol (E421), gesilificeerd microkristallijne cellulose bestaand uit microkristallijne cellulose (E460) en colloïdaal siliciumdioxide (E551), natriumzetmeelglycolaat Type A, magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar in AL/PVC blisterverpakking.
5 jaar in HDPE tablettenflacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alendroninezuur Sandoz 10 mg tabletten zijn per 14, 28, 30, 50x1, 56, 100, 112, 250 verpakt in AL/PVC blisterverpakkingen in een kartonnen doosje of in een witte HDPE tablettenflacon met een wit polyethyleen deksel.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

In het register ingeschreven onder
RVG 30222 (Alendroninezuur Sandoz 10 mg, tabletten)

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

14 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 9 november 2011