

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FOSAMAX 70 mg Wekelijks tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 113,4 mg lactose (als watervrije lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ovale witte tabletten, met aan één zijde de afbeelding van een bot en het nummer '31' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FOSAMAX is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet 70 mg eenmaal per week.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis FOSAMAX vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben een tablet moeten innemen. Ze mogen geen twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

De optimale duur van 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 FOSAMAX voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Ouderen

In klinische studies was er geen met de leeftijd samenhangend verschil in de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendronaat. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet te worden aangepast.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een GFR meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van FOSAMAX bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nietvastgesteld. Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 18 jaar. De momenteel beschikbare gegevens over alendroninezuur bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Voor een goede absorptie van alendronaat:

moet FOSAMAX met alleen leidingwater worden ingenomen, ten minste een half uur voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

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

- mag FOSAMAX alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- moet FOSAMAX altijd in zijn geheel worden doorgeslikt. Patiënten dienen niet op de tablet te kauwen of deze fijn te maken of de tablet in hun mond op te laten lossen wegens de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mogen patiënten minstens 30 minuten na inname van FOSAMAX en totdat zij gegeten hebben niet gaan liggen.
- dient FOSAMAX niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

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

FOSAMAX 70 mg één tablet per week is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maag-darmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans is dat de onderliggende ziekte wordt verergerd, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van een ernstige gastro-intestinale aandoening zoals ulcus pepticum, of actieve gastro-intestinale bloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett-slokdarm moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Bijwerkingen aan de oesofagus, zoals oesofagitis, oesofagusulcera en oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Enkele van deze gevallen waren ernstig en maakten opname in het ziekenhuis noodzakelijk. Daarom moeten artsen alert zijn op objectieve of subjectieve symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus; patiënten moeten de instructie krijgen om op te houden met het gebruik van alendronaat en zich onder medische behandeling te stellen als zij symptomen van oesofageale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, nieuw of verergerd zuurbranden (zie rubriek 4.8).

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen blijkt groter te zijn bij patiënten die alendronaat niet juist innemen en/of die alendronaat blijven gebruiken nadat zich symptomen hebben aangediend die op oesofageale irritatie wijzen. Daarom is het heel belangrijk dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en 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 sinds de introductie van het geneesmiddel enkele meldingen van ulcera ventriculi en ulcera duodeni ontvangen, in sommige gevallen ernstig en met complicaties (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak, 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 corticosteroiden. 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, corticosteroiden, angiogeneseremmers, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bij patiënten met een slecht gebit moet vóór 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 of stopzetting van behandeling met een bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De behandelende 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 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.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder pijn en uitscheiding en chronische oorinfecties optreden.

Musculoskeletale pijn

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

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Nierfunctiestoornis

Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet eerst gecorrigeerd worden voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld voor met dit geneesmiddel begonnen wordt. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met FOSAMAX gecontroleerd worden.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken omdat bij hen de calciumabsorptie verminderd kan zijn. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is echter in zeldzame gevallen melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijv. hypoparathyreoïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

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

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Omdat gebruik van NSAID's gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, moet bij gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid worden betracht.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Hoewel er geen specifieke interactiestudies zijn verricht, werd in klinisch onderzoek alendronaat gelijktijdig met een breed scala van veel voorgeschreven geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor klinisch ongunstige interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of nauwelijks gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). FOSAMAX mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alendronaat/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. FOSAMAX mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden in de botmatrix opgenomen, vanwaar zij geleidelijk over een periode van jaren worden vrijgegeven. De hoeveelheid bisfosfonaat opgenomen in botten van volwassenen, en dientengevolge, de hoeveelheid die vrijgegeven kan worden in de systemische circulatie, hangt direct samen met de dosering en de duur van het bisfosfonaatgebruik (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over risico's bij menselijke foetussen. Er is echter een theoretisch risico voor schade aan de foetus, voornamelijk skeletaal, als een vrouw zwanger wordt na afloop van een behandeling met bisfosfonaten. De invloed van variabelen op het risico, zoals de tijd tussen stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten tot bevruchting, de gebruikte bisfosfonaat en de toedieningsweg (intraveneus versus oraal), is niet bestudeerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht als mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen, worden hieronder getoond als zij in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie vaker optraden dan $\geq 1\%$, of in de driejarige studies optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen, voorkwamen:

	Eenjarige studie		Driejarige studies	
	FOSAMAX 70 mg/week (n = 519) %	Alendronaat 10 mg/dag (n = 370) %	Alendronaat 10 mg/dag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastro-intestinaal</i>				
Buikpijn	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Zure reflux	1,9	2,4	2,0	4,3
Misselijkheid	1,9	2,4	3,6	4,0
Opgezette buik	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipatie	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarree	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Winderigheid	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcus ventriculi	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesofagusulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculoskeletaal</i>				
Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabel met bijwerkingen

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

Frequenties zijn 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 ($< 1/10.000$ inclusief incidentele gevallen)]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen ^s

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	hoofdpijn, duizeligheid [†] dysgeusie [†]
Oogaandoeningen	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak Zeer zelden	vertigo [†] osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak Soms Zelden	buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena [†] oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste-GI-PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen) [§]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms Zelden	alopecia [†] , pruritus [†] uitslag, erytheem uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse [‡]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn die soms ernstig kan zijn [§] gewrichtszwelling [†] osteonecrose van de kaak ^{‡§} , atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	asthenie [†] , perifeer oedeem [†] voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling van de behandeling [†]
[§] Zie rubriek 4.4 [†] Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk in de geneesmiddel- en placebogroep [*] Zie rubrieken 4.2 en 4.4 [‡] Deze bijwerking werd geïdentificeerd via postmarketing surveillance. De frequentie zelden werd geschat op basis van relevante klinische onderzoeken.		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België**: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. (Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met 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 categorie: bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten.
ATC-code: M05B A04

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van FOSAMAX, natriumalendronaattrihydraat, is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak remt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinisch onderzoek is vastgesteld dat alendronaat zich bij voorkeur hecht op plaatsen waar het resorptieproces actief is. De activiteit van de osteoclasten wordt geremd, maar de mobilisering of aanhechting van osteoclasten wordt niet beïnvloed. Het bot dat tijdens behandeling met alendronaat wordt gevormd is van een normale kwaliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Osteoporose wordt gedefinieerd als een BMD van de wervelkolom of heup die 2,5 SD onder het gemiddelde voor een normale jonge populatie ligt, of als een eerder doorgemaakte fragiliteitfractuur ongeacht de BMD.

De therapeutische equivalentie van FOSAMAX 70 mg één tablet per week (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een éénjarig multicenteronderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde verhoging ten opzichte van baseline in BMD van de lumbale wervelkolom na een jaar was in de groep met 70 mg 1x/week 5,1 % (95 % BI: 4,8; 5,4 %) en in de groep met 10 mg/dag 5,4 % (95 % BI: 5,0; 5,8 %). De gemiddelde BMD-verhogingen in de groep met 70 mg 1x/week respectievelijk 10 mg/dag waren 2,3 % en 2,9 % aan de femurhals en 2,9 % en 3,1 % aan de totale heup. De twee behandelingsgroepen kwamen met elkaar overeen voor wat betreft BMD-verhogingen op andere skeletplaatsen.

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

FIT omvatte twee placebogecontroleerde studies met dagelijkse toediening van alendronaat (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag voor 1 of 2 additionele jaren.

- FIT 1: een driejarig onderzoek bij 2.027 patiënten die minstens één wervel(compressie)fractuur bij aanvang hadden. In deze studie verminderde dagelijks alendronaat de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfracturen met 47 % (alendronaat 7,9 % vs. placebo 15,0 %). Daarnaast werd een statistisch significante vermindering van de incidentie van heupfracturen gevonden (1,1 % vs. 2,2 %, een vermindering van 51 %).
- FIT 2: een vierjarig onderzoek bij 4.432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In deze studie werd een significant verschil waargenomen in de analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (37 % van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldoet) in de incidentie van heupfracturen (alendronaat 1,0 % vs. placebo 2,2 %, een vermindering van 56 %) en in de incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9 % vs. 5,8 %, een vermindering van 50 %).

Laboratoriumbevindingen

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, was bij vrouwen 0,64 % voor doses van 5 tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46 % en 0,39 % als alendronaat een uur respectievelijk een half uur vóór een standaardontbijt werd toegediend. In osteoporosestudies was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten vóór het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

Basefile : AT_H_XXXX_WS_117_alendronic-acid-70mg_tracked
Updated : IAIN MAT MSD to Organon

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Als alendronaat met of tot twee uur na een standaardontbijt werd toegediend, was de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap verminderde de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60 %.

Bij gezonde proefpersonen gaf oraal prednison (20 mg driemaal daags gedurende vijf dagen) geen aanzienlijke verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde toename in de orde van 20 tot 44 %).

Distributie

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

Biotransformatie

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

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. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg was de renale klaring van alendronaat 71 ml/min en de systemische klaring werd niet hoger dan 200 ml/min.

Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95 %. De eliminatiehalfwaardetijd bij de mens wordt op zeker tien jaar geschat, wat een maat is voor de vrijmaking van alendronaat uit het skelet. Bij ratten wordt alendronaat niet door het zure of basische transportsysteem van de nieren uitgescheiden. Het is daarom niet te verwachten dat dit geneesmiddel de eliminatie van andere geneesmiddelen via deze systemen bij mensen zal verstoren.

Nierfunctiestoornis

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat het geneesmiddel dat niet in het bot wordt afgezet snel met de urine wordt uitgescheiden. Na chronische toediening van cumulatieve intraveneuze doses tot 35 mg/kg bij dieren waren er geen aanwijzingen voor verzadiging van de botopname. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is het waarschijnlijk dat, net als bij dieren, de uitscheiding van alendronaat via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. 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.

Basefile : AT_H_XXXX_WS_117_alendronic-acid-70mg_tracked
Updated : IAIN MAT MSD to Organon

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrije lactose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat (E572)

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

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 2, 4, 8, 12 of 40 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31 /Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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

BE 225197

Basefile : AT_H_XXXX_WS_117_alendronic-acid-70mg_tracked
Updated : IAIN MAT MSD to Organon

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

09 juli 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2021