

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 70 mg/2800 IE, tabletten

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 70 mg/5600 IE, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

70 mg/2800 IE: Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur als natriumalendronaatmonohydraat en 2800 IE (70 microgram) cholecalciferol (vitamine D₃).

70 mg/5600 IE: Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur als natriumalendronaatmonohydraat en 5600 IE (140 microgram) cholecalciferol (vitamine D₃).

Hulpstof met bekend effect

70 mg/2800 IE: Elke tablet bevat 5,6 mg sucrose.

70 mg/5600 IE: Elke tablet bevat 11,2 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

70 mg/2800: Witte tot gebroken witte, capsulevormige tabletten, van ongeveer 12,7 mm x 6,4 mm, met een opdruk van "A70" aan een zijde en "2800" aan de andere zijde van de tablet.

70 mg/5600: Witte tot gebroken witte, capsulevormige tabletten, van ongeveer 12,7 mm x 6,4 mm, met een opdruk van "A70" aan een zijde en "5600" aan de andere zijde van de tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 70 mg/2800 IE is geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met risico op vitamine D-insufficiëntie.

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva vermindert het risico op wervel- en heupfracturen.

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 70 mg/5600 IE is geïndiceerd voor de behandeling van

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 augustus 2020

Bladzijde : 2

postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die geen vitamine D innemen en die risico lopen op vitamine D-insufficiëntie. Alendroninezuur/cholecalciferol Teva vermindert het risico op wervel- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet Alendroninezuur/cholecalciferol Teva eenmaal per week.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur/cholecalciferol Teva vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben één 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.

Gezien de aard van het ziekteproces bij osteoporose is Alendroninezuur/cholecalciferol Teva bedoeld voor langdurig gebruik. 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 Alendroninezuur/cholecalciferol Teva voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

[70 mg/0,07 mg sterkte] Patiënten moeten calciumsuppletie krijgen als de inname door middel van dieet onvoldoende is (zie rubriek 4.4). Aanvullende vitamine D-suppletie moet op individuele basis worden overwogen, rekening houdend met inname van vitamine D uit vitaminen en voedingssupplementen. De equivalentie van de inname van 2800 IE vitamine D3 per week in Alendroninezuur/cholecalciferol Teva met dagelijkse toediening van vitamine D 400 IE is niet onderzocht.

[70 mg/0,14 mg sterkte] Patiënten moeten calciumsuppletie krijgen als de inname door middel van dieet onvoldoende is (zie rubriek 4.4). De equivalentie van de inname van 5600 IE vitamine D3 per week in Alendroninezuur/cholecalciferol Teva met dagelijkse toediening van vitamine D 800 IE is niet onderzocht.

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:

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is. Bij patiënten met een GFR van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 augustus 2020

Bladzijde : 3

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en effectiviteit van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Alendroninezuur/cholecalciferol Teva mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat hierover geen gegevens zijn.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Voor een goede absorptie van alendronaat:

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva mag alleen met water (geen mineraalwater) worden ingenomen, ten minste een half uur voor het eerste eten, drinken of de eerste geneesmiddelen (inclusief antacida, calciumsupplementen en vitamines) van die dag. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

De volgende instructies moeten exact worden opgevolgd om het risico op oesofageale irritatie en aanverwante bijwerkingen tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4):

- Alendroninezuur/cholecalciferol Teva mag alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- Alendroninezuur/cholecalciferol Teva moet 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.
- Patiënten mogen niet gaan liggen totdat zij gegeten hebben.
- Patiënten mogen minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva niet gaan liggen.
- Alendroninezuur/cholecalciferol Teva dient niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gerenvoieerde versie

**ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 4

Alendronaat

Bovenste gastro-intestinale-bijwerkingen

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal 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 maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van ernstig gastro-intestinaal lijden zoals ulcus pepticum, of actieve gastro-intestinale bloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal met uitzondering van pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett-slokdam moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Bijwerkingen aan de oesofagus (enkele van deze gevallen waren ernstig en maakten opname in het ziekenhuis noodzakelijk), zoals oesofagitis, oesofagusulcera en oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur, zijn gemeld bij patiënten die alendronaat kregen. Daarom moeten artsen bedacht zijn op objectieve of subjectieve symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus en moeten patiënten de instructie krijgen om te stoppen 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, of nieuw of verergerd zuurbranden (zie rubriek 4.8).

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen blijkt groter te zijn bij patiënten die alendronaat niet op de juiste wijze 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 met alendronaat geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er sinds de introductie van het geneesmiddel zeldzame meldingen geweest van ulcera ventriculi en ulcera duodeni, sommige gevallen waren 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 corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 5

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 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 chronische oorinfecties optreden.

Skeletspierpijn

Bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken, zijn bot-, gewrichts- en/of spierpijn gemeld. Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn deze symptomen zelden ernstig en/of invaliderend geweest (zie rubriek 4.8). De tijd tot het intreden van deze symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na instelling van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen na stopzetting van de behandeling. In een subgroep traden na hernieuwde toediening van hetzelfde geneesmiddel of van een ander bisfosfonaat de symptomen weer op.

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

Gerenvoieerde versie

**ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 6

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.

Nierinsufficiëntie

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 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 Alendroninezuur/cholecalciferol Teva wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld voordat met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva begonnen wordt. De hoeveelheid vitamine D in Alendroninezuur/cholecalciferol Teva is onvoldoende voor behandeling van vitamine D-deficiëntie. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva gecontroleerd worden.

Vanwege het botmineraalverhogend effect van alendronaat kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoiden 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 (bijvoorbeeld hypoparathyroïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie) (zie rubriek 4.8).

Cholecalciferol

Vitamine D₃ kan de mate van hypercalciëmie en/of hypercalciurie verhogen als deze wordt toegediend aan patiënten met een aandoening geassocieerd met een ongecontroleerde overproductie van calcitriol (bijvoorbeeld leukemie, lymfoom, sarcoïdose). Bij deze patiënten moet het calcium in de urine en het serum worden gecontroleerd.

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 7

Patiënten met malabsorptie absorberen mogelijk onvoldoende vitamine D₃.

Hulpstoffen

Sucrose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie 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

Alendronaat

Wanneer voedsel en drank (inclusief 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 oraal innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Omdat gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, moet bij gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid worden betracht.

Cholecalciferol

Olestra, mineraaloliën, orlistat en galzuurbindende harsen (bijvoorbeeld colestyramine, colestipol) kunnen de absorptie van vitamine D verminderen. Anticonvulsiva, cimetidine en thiaziden kunnen het catabolisme van vitamine D verhogen. Op individuele basis kan aanvullende vitamine D-suppletie overwogen worden.

Thiazidediuretica verminderen de excretie van calcium in de urine. Daarom wordt aanbevolen de serumcalciumspiegel regelmatig te controleren tijdens gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica.

Gelijktijdig gebruik van glucocorticosteroiden kan de werking van vitamine D verminderen.

In gevallen waarbij behandeld wordt met digitalispreparaten en andere hartglycosides kan toediening van vitamine D de toxiciteit van digitalis verhogen (aritmieën). Bij dergelijke patiënten is strikte medische supervisie vereist, zo nodig aangevuld met electrocardiogram (ECG) en controle van de serumcalciumspiegel.

De cytotoxische middelen actinomycine en imidazolbevattende antimycotica interfereren met vitamine D-activiteit door remming van de omzetting van 25-hydroxyvitamine D tot 1,25-

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 8

dihydroxyvitamine D door het nierenzym, 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva is alleen bedoeld voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die borstvoeding geven.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva bij zwangere vrouwen. In onderzoek met alendronaat bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een direct schadelijk effect op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of postnatale ontwikkeling. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). In dieronderzoek werden bij hoge doses vitamine D hypercalciëmie en toxische effecten op de voortplanting gezien (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of alendronaat bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Cholecalciferol en enkele actieve metabolieten kunnen in de moedermelk worden opgenomen.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden opgenomen in de botmatrix van waaruit ze gedurende een periode van jaren langzaam worden afgegeven. De hoeveelheid bisfosfonaat die in volwassen bot wordt opgenomen, en daarmee de hoeveelheid die in de systemische circulatie terug kan worden afgegeven, hangt direct samen met de dosis en duur van gebruik van bisfosfonaten (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over risico's voor de foetus bij mensen. Maar er is een theoretisch risico op letsel aan de foetus, met name skeletaal, als een vrouw zwanger wordt na een kuur met bisfosfonaten. De impact van variabelen zoals tijd tussen stopzetting van behandeling met bisfosfonaten en de bevruchting, het gebruikte bisfosfonaat, en de route van toediening (intraveneus versus oraal) op het risico is niet onderzocht.

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

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen (zoals wazig zien, duizeligheid en ernstige bot-, spier- of gewrichtspijn (zie rubriek 4.8)) die met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva gemeld zijn, kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid van een patiënt of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn: bovenste-gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder buikpijn, dyspepsie, oesofageaal ulcus, dysfagie, opgeblazen buik en zure oprispingen (> 1 %).

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 6 augustus 2020****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 9**

De volgende bijwerkingen zijn in klinisch onderzoek en/of sinds de introductie van alendronaat gemeld.

Voor de combinatie van alendronaat en cholecalciferol zijn geen additionele bijwerkingen vastgesteld.

Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$)

| | |
|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningen: | <i>Zelden:</i> overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen: | <i>Zelden:</i> symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen ¹ |
| Zenuwstelselaandoeningen: | <i>Vaak:</i> hoofdpijn, duizeligheid ² <i>Soms:</i> dysgeusie ² |
| Oogaandoeningen: | <i>Soms:</i> oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis) |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | <i>Vaak:</i> vertigo ² |
| Maag-darmstelselaandoeningen: | <i>Vaak:</i> buikpijn, dyspepsie, obstipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus ³ , dysfagie ³ , opgezette buik, zure reflux <i>Soms:</i> misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis ³ , oesofageale erosies ³ , melena ² <i>Zelden:</i> oesofagusstrictuur ³ , orofaryngeale ulceratie ³ , bovenste gastro-intestinale PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen) ¹ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen: | <i>Vaak:</i> alopecia ² , pruritus ² <i>Soms:</i> uitslag, erytheem <i>Zelden:</i> uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse ⁴ |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: | <i>Zeer vaak:</i> musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn die soms ernstig kan zijn ^{1,2} <i>Vaak:</i> gewrichtszwelling ¹ <i>Zelden:</i> osteonecrose van de kaak ^{1,4} , atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse) ⁵ <i>Zeer zelden:</i> Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse). |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: | <i>Vaak:</i> asthenie ² , perifeer oedeem ² <i>Soms:</i> voorbijgaande symptomen als bij een acute-fasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling van de behandeling ² |

¹ zie rubriek 4.4

² Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk in de geneesmiddel- en placebogroep.

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 augustus 2020

Bladzijde : 10

³ zie rubrieken 4.2 en 4.4

⁴ Deze bijwerking werd geïdentificeerd via postmarketing surveillance. De frequentie 'zelden' werd geschat op basis van relevante klinische onderzoeken

⁵ Geïdentificeerd via postmarketing surveillance.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Alendronaat

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

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosis met alendronaat. Bij een overdosis van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva moeten melk of antacida worden toegediend om alendronaat te binden. Vanwege het risico op oesofageale irritatie moet braken niet worden opgewekt en moet de patiënt rechtop blijven.

Cholecalciferol

Bij chronische behandeling van over het algemeen gezonde volwassenen is bij een dosering van minder dan 10.000 IE/dag geen vitamine D-toxiciteit vastgesteld. In een klinisch onderzoek met gezonde volwassenen ging een dagelijkse dosis vitamine D₃ van 4000 IE tot 5 maanden niet met hypercalciurie of hypercalciëmie gepaard.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botziektes, bisfosfonaten, combinaties, ATC-code: M05BB03

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva is een combinatietablet met de twee werkzame stoffen natriumalendronaatmonohydraat en cholecalciferol (vitamine D₃).

Alendronaat

Natriumalendronaat 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

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 augustus 2020

Bladzijde : 11

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.

Cholecalciferol (vitamine D₃)

Vitamine D₃ wordt in de huid gevormd door omzetting van 7-dehydrocholesterol in vitamine D₃ door ultraviolet licht. Bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht is vitamine D₃ een essentiële voedingsstof. Vitamine D₃ wordt in de lever omgezet in 25-hydroxyvitamine D₃ en bewaard tot er behoefte aan is. De omzetting van het actieve calciummobiliserende hormoon 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol) in de nieren wordt strak gereguleerd. De belangrijkste werking van 1,25-dihydroxyvitamine D₃ is de intestinale absorptie van zowel calcium als fosfaat te verhogen en het serumcalcium, renale calcium en de fosfaatexcretie, botvorming en botresorptie te reguleren.

Voor normale botvorming is vitamine D₃ nodig. Vitamine D-insufficiëntie ontstaat als zowel de blootstelling aan zonlicht als de inname met de voeding onvoldoende is. Insufficiëntie gaat gepaard met een negatieve calciumbalans, botverlies en een verhoogde kans op skeletfracturen. In ernstige gevallen leidt deficiëntie tot secundaire hyperparathyroïdie, hypofosfatemie, proximale spierzwakte en osteomalacie, waarmee de kans op vallen en fracturen bij osteoporotische personen toeneemt. Extra vitamine D verlaagt deze risico's en de hiermee samenhangende gevolgen.

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

Onderzoeken met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva

Het effect van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (alendronaat 70 mg/vitamine D₃ 2800 IE en alendronaat 70 mg/vitamine D₃ 5600 IE) op de vitamine D-status is aangetoond in een 15-weken durende, multinationale studie waaraan 476 osteoporotische postmenopauzale blanke vrouwen deelnamen (serum-25-hydroxyvitamine D bij baseline: gemiddeld 18,76 ng/ml; bereik 9,0 – 47,7 ng/ml, leeftijd: gemiddeld, 63 jaar; bereik, 42 – 93 jaar). Patiënten kregen de lagere sterkte (70 mg/2800 IE) van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (n=157), de hogere sterkte (70 mg/5600 IE) van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (n=161) of FOSAMAX (alendronaat) 70 mg 1 tablet per week (n=158); aanvullende vitamine D-suppletie was verboden. Alle patiënten kregen orale calciumsuppletie in een dosis van 500 mg per dag. Patiënten hadden zich te houden aan strikte dieetvoorschriften en beperkte blootstelling aan zonlicht. Na 15 weken behandeling waren de gemiddelde serumconcentraties 25-hydroxyvitamine D in de groep met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/2800 IE) hoger (24,07 ng/ml) en in de groep met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/5600 IE) (28,13 ng/ml) dan in de groep met alleen alendronaat (18,07 ng/ml).

Het percentage patiënten met vitamine D-insufficiëntie (serum-25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/l [$<$ 15 ng/ml]) was tot week 15 met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/2800 IE) significant met

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 augustus 2020

Bladzijde : 12

75,06 % verlaagd en met 87,44% met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/5600 IE) versus alendronaat alleen (8,8% en 4.7% versus respectievelijk 37,0 %).

Het percentage patiënten met vitamine D-deficiëntie (serum-25-hydroxyvitamine D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) was met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/2800 IE) significant met 63,44 % verlaagd versus alleen alendronaat (5,1 % respectievelijk 15,1 %).

Het risico op vitamine D-deficiëntie (serum-25-hydroxyvitamine D [< 9 ng/ml]) was met Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/5600 IE) significant met 82,57 % verlaagd versus alleen alendronaat (2,7 % versus respectievelijk 15,1 %).

Onderzoeken met alendronaat

De therapeutische equivalentie van alendronaat 70 mg eenmaal per week (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een eenjarig multicenteronderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

De gemiddelde verhoging ten opzichte van de uitgangswaarde 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=6.459).

In de eerste studies naar de werkzaamheid waren de gemiddelde verhogingen van de 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 placebo-gecontroleerde 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 %).

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 13

- FIT 2: een vierjarig onderzoek bij 4.432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In deze studie werd in de analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (37 % van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldoet) een significant verschil waargenomen 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 $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) en het serumfosfaat naar $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alendronaat

Absorptie

In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis, was de orale gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,64 % voor doses van 5 tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46 % en 0,39 % als alendronaat één 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.

De alendronaatcomponent in de Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/2800 IE) combinatietablet is bio-equivalent aan de tablet alendronaat 70 mg.

De alendronaatcomponent in de Alendroninezuur/cholecalciferol Teva (70 mg/5600 IE) combinatietablet is bio-equivalent aan de tablet alendronaat 70 mg.

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

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 14

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 de mens 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 mensen of dieren.

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 de mens zal verstoren.

Cholecalciferol

Absorptie

70 mg/5600 IE Na toediening van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva aan gezonde volwassen personen (mannen en vrouwen) twee uur voor een maaltijd op de nuchtere maag, was het gemiddelde oppervlak onder de serum-concentratietijdcurve (AUC_{0-72 u}) voor vitamine D₃ (aangepast voor concentratie endogeen vitamine D₃) 426,671 ng•u/ml. De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van vitamine D₃ was 12,335 ng/ml en de mediane tijd tot maximale serumconcentratie (T_{max}) was 13,91 uur. De biologische beschikbaarheid van de 5600 IE vitamine D₃ in

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva is ongeveer gelijk aan 5600 IE vitamine D₃ alleen toegediend.

70 mg/2800 IE Na toediening van Alendroninezuur/cholecalciferol Teva aan gezonde volwassen personen (mannen en vrouwen) twee uur voor een maaltijd op de nuchtere maag, was het gemiddelde oppervlak onder de serum-concentratietijdcurve (AUC_{0-72 u}) voor vitamine D₃ (aangepast voor concentratie endogeen vitamine D₃) 177,929 ng•u/ml. De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van vitamine D₃ was 5,761 ng/ml en de mediane tijd tot maximale serumconcentratie (T_{max}) was 12,5 uur. De biologische beschikbaarheid van de 2800 IE vitamine D₃ in

Alendroninezuur/cholecalciferol Teva is ongeveer gelijk aan 2800 IE vitamine D₃ alleen toegediend.

Distributie

Na absorptie komt vitamine D₃ in het bloed als onderdeel van chylomicrons. Vitamine D₃ wordt snel verdeeld, voornamelijk naar de lever waar het wordt omgezet in 25-hydroxyvitamine D₃, de belangrijkste opslagvorm. Kleinere hoeveelheden worden verdeeld naar vet- en spierweefsel en op

Gerenvoieerde versie

ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 15

deze plaatsen als vitamine D₃ opgeslagen tot het later weer in de circulatie wordt gebracht. Circulerend vitamine D₃ wordt aan vitamine D-bindend eiwit gebonden.

Biotransformatie

Vitamine D₃ wordt in de lever snel door hydroxylering omgezet in 25-hydroxyvitamine D₃, en daarna in de nieren omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D₃, de biologisch actieve vorm. Voor eliminatie vindt nog verdere hydroxylering plaats. Een klein deel van de vitamine D₃ ondergaat voorafgaand aan eliminatie glucuronidatie.

Eliminatie

Als radioactief vitamine D₃ aan gezonde proefpersonen werd toegediend, was de gemiddelde uitscheiding van radioactiviteit in de urine na 48 uur 2,4 % en de gemiddelde uitscheiding van radioactiviteit in de feces na 4 dagen 4,9 %. In beide gevallen werd de radioactieve stof bijna uitsluitend uitgescheiden als metabolieten van de moederstof.

Nierfunctiestoornis

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat alendronaat 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 verzaadiging 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

Er zijn met de combinatie alendronaat en cholecalciferol geen niet-klinische studies verricht.

Alendronaat

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. 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 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.

Cholecalciferol

Bij doses die veel hoger waren dan het therapeutisch bereik bij de mens, werden in dierstudies toxische effecten op de voortplanting gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Gerenvoieerde versie

**ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 16

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdale silica, anhydraat (E551)
Magnesiumstearaat (E572)
Sucrose
Copovidon (E1201)
Butylhydroxytolueen (BHT) (E321)
Triglyceriden, middellange keten
Polyvinylalcohol – deels gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen in doosjes met 4, 4x1, 4 (kalenderverpakking), 12, 12 (kalenderverpakking), 16, 24 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten 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

Gerenvoieerde versie

**ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/2800 IE
ALENDRONINEZUUR/CHOLECALCIFEROL TEVA 70 MG/5600 IE
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 augustus 2020

Bladzijde : 17

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 113274 Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 70 mg/2800 IE, tabletten

RVG 113276 Alendroninezuur/cholecalciferol Teva 70 mg/5600 IE, tabletten

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 24 april 2014

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 12 november 2020

0820.8v.LD