1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz 70 mg/5600 IE, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat-trihydraat) en 140 microgram cholecalciferol (overeenkomend met 5600 IE vitamine D_3).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elk tablet bevat 9,8 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Wit tot gebroken wit, ovaal, met op een zijde de inscriptie 714.
Ongeveer 12,6 mm x 6,6 mm x 5,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met risico op vitamine D-insufficiëntie. Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz vermindert het risico op wervel- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal per week.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz vergeten zijn, zij de ochtend nadat zij dit gemerkt hebben één tablet moeten innemen. Ze mogen geen twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelschema van 1 tablet per week hervatten.

Gezien de aard van het ziekteproces bij osteoporose is Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz 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 Sandoz voor de individuele patiënt, in het bijzonder na 5 jaar gebruik of langer.

Patiënten moeten calciumsuppletie krijgen als de inname via het voedsel 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 5600 IE vitamine D_3 per week, in Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz met dagelijkse toediening van 800 IE vitamine D, 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.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring minder dan 35 ml/min is, omdat hier onvoldoende ervaring mee is. Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat geen gegevens beschikbaar zijn voor de alendroninezuur/cholecalciferol-combinatie. De momenteel beschikbare gegevens over alendroninezuur bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

<u>Wijze van toediening</u>

Oraal gebruik.

Voor een goede absorptie van alendronaat:
Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz moet met alleen water (geen mineraalwater) worden ingenomen, tenminste een halfuur voor het eerste eten, drinken of de eerste geneesmiddelen (met inbegrip van antacida, calciumsupplementen en vitaminen) van die dag. Andere dranken (waaronder 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 Sandoz mag alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).

- Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz tabletten moeten altijd in hun 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 minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz niet gaan liggen en dienen eerst gegeten te hebben voor zij gaan liggen.
- Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Afwijkingen aan de oesophagus en andere factoren die de lediging van de oesophagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasie.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat
Bovenste-gastro-intestinale-bijwerkingen
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 oesophagus, 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-slokdarm moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico’s van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Bijwerkingen aan de oesophagus (soms ernstig en opname in het ziekenhuis vereisend), zoals oesofagitis, oesophagusulcera en oesophaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesophagusstrictuur, zijn gemeld bij patiënten die alendronaat kregen. Daarom moeten artsen bedacht zijn op tekenen en symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesophagus en moeten patiënten de instructie krijgen om op te houden met het gebruik van alendronaat en medische behandeling te zoeken 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 lijkt groter te zijn bij patiënten die alendronaat niet op de juiste wijze innemen en/of die alendronaat blijven gebruiken nadat zich symptomen hebben ontwikkeld 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, 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 lokale 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 (het hoogst voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroïden, angiogeneseremmers, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, peri-odontale 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 de 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 de 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/haar klinisch oordeel laten leiden op basis van een beoordeling 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 krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder pijn of uitscheiding of chronische oorinfecties optreden.

Skeletspierstelselpijn
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, voornamelijk bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden van 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, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur. 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 bij wie een atypische femurfractuur vermoed wordt, 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 Sandoz wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring 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 gecorrigeerd worden voordat therapie met Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie), moeten adequaat worden behandeld voordat met Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz begonnen wordt. De hoeveelheid vitamine D in Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz is onvoldoende voor behandeling van vitamine D-deficiëntie. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gecontroleerd worden gedurende therapie met Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz.

Vanwege het botmineraalverhogende effect van alendronaat kan een verlaging 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 (bijvoorbeeld hypoparathyreoïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie) (zie rubriek 4.8).

<u>Cholecalciferol</u>
Vitamine D_3 kan de mate van hypercalciëmie en/of hypercalciurie verhogen als het wordt toegediend aan patiënten met een aandoening die gepaard gaat met een ongereguleerde overproductie van

calcitriol (bijvoorbeeld leukemie, lymfoom, sarcoïdose). Bij deze patiënten moet het calcium in de urine en het serum worden gecontroleerd.
Patiënten met malabsorptie absorberen mogelijk onvoldoende vitamine D_3.

Hulpstoffen
Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz bevat sucrose en natrium.
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alendronaat
Wanneer voedsel en drank (waaronder mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen tegelijkertijd met alendronaat worden ingenomen, kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendronaat hebben ingenomen, minstens een halfuur wachten voordat zij andere orale geneesmiddelen 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, minerale oliën, orlistat en galzuurbindende harsen (bijvoorbeeld colestyramine, colestipol) kunnen de absorptie van vitamine D verminderen. Anticonvulsiva, cimetidine en thiaziden kunnen het katabolisme van vitamine D verhogen. Op individuele basis kan aanvullende vitamine D-suppletie overwogen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz 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 of beperkte gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhing 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). Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of alendronaat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Alendronaat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Cholecalciferol en enkelen van haar actieve metabolieten kunnen overgaan in de moedermelk.

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 terug naar de systemische circulatie 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, voornamelijk aan het skelet, als een vrouw zwanger wordt na een kuur met bisfosfonaten. De impact van variabelen zoals tijd tussen de 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 Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen bepaalde bijwerkingen ervaren (zoals wazig zien, duizeligheid en ernstige bot-, spier- of gewrichtspijn (zie rubriek 4.8)) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

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

Tabel met bijwerkingen
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 (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000).

Systeem/orgaanklasse	***Frequentie***	***Bijwerkingen***
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen[§]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid[†]
	Soms	dysgeusie[†]
Oogaandoeningen	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	vertigo[†]
	Zeer zelden	osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	buikpijn, dyspepsie, obstipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, abdominale distensie, zure reflux
	Soms	misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*,

		oesofageale erosies*, melena†
	Zelden	oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste-gastro-intestinale-PUB's (perforaties, ulcera, bloedingen)§
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia†, pruritus†
	Soms	uitslag, erytheem
	Zelden	uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse‡
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	musculoskeletale (bot-, spier- of gewrichts-) pijn die soms ernstig kan zijn†§
	Vaak	gewrichtszwelling†
	Zelden	osteonecrose van de kaak‡§; atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vaak	asthenie†, perifeer oedeem†
	Soms	voorbijgaande symptomen als bij een acute fasereactie (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 postmarketingsurveillance. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Alendronaat
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 overdosis met alendronaat. Bij een overdosis met Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz 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 D_3 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 Sandoz is een combinatietablet met de twee werkzame stoffen natriumalendronaattrihydraat en cholecalciferol (vitamine D_3).

Werkingsmechanisme

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 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 D_3)
Vitamine D_3 wordt in de huid gevormd door omzetting van 7-dehydrocholesterol in vitamine D_3 door ultraviolet licht. Bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht is vitamine D_3 een essentiële voedingsstof. Vitamine D_3 wordt in de lever omgezet in 25-hydroxyvitamine D_3 en bewaard tot er behoefte aan is. De omzetting in het actieve calciummobiliserende hormoon 1,25-dihydroxyvitamine D_3 (calcitriol) in de nieren wordt strak gereguleerd. De belangrijkste werking van 1,25-dihydroxyvitamine D_3 is het verhogen van de intestinale absorptie van zowel calcium als fosfaat en het reguleren van serumcalcium, renale calcium- en fosfaatexcretie, botvorming en botresorptie.

Voor normale botvorming is vitamine D_3 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 hyperparathyreoïdie, hypofosfatemie, proximale spierzwakte en osteomalacie, waarmee de kans op vallen en fracturen bij osteoporotische personen nog verder 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Onderzoeken met alendroninezuur/cholecalciferol

Het effect van de lagere dosering alendroninezuur/vitamine D_3 (alendronaat 70 mg/vitamine D_3 2800 IE) op de vitamine D-status is aangetoond in een 15-weeks multinationaal onderzoek waaraan 682 osteoporotische postmenopauzale vrouwen deelnamen (25-hydroxyvitamine D in het serum bij aanvang: gemiddeld 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; bereik 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Patiënten kregen de lagere sterkte (70 mg/2800 IE) van alendroninezuur 70 mg/vitamine D_3 (n=350) of alendronaat 70 mg 1 tablet per week (n=332); extra vitamine D-suppletie was verboden. Na 15 weken behandeling waren de gemiddelde serumconcentraties 25-hydroxyvitamine D in de groep met alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) (56 nmol/l [23 ng/ml]) significant hoger (26%) dan in de groep met alleen alendronaat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Het percentage patiënten met vitamine D-insufficiëntie (25-hydroxyvitamine D in het serum <37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) was tot week 15 met alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) significant lager (62,5%) dan met alendronaat alleen (respectievelijk 12% vs. 32%). Het percentage patiënten met vitamine D-deficiëntie (25-hydroxyvitamine D in het serum <22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) was met alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) significant lager (92%) dan met alleen alendronaat (respectievelijk 1% vs. 13%). In dit onderzoek was in week 15 in de alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE)-groep (n=75) de gemiddelde concentratie 25-hydroxyvitamine D bij patiënten met vitamine D-insufficiëntie bij aanvang (25- hydroxyvitamine D, 22,5 tot 37,5 nmol/l [9 tot <15 ng/ml]) van 30 nmol/l (12,1 ng/ml) gestegen tot 40 nmol/l (15,9 ng/ml); in de groep met alleen alendronaat (n=70) was deze concentratie gedaald van 30 nmol/l (12,0 ng/ml) bij aanvang naar 26 nmol/l (10,4 ng/ml) in week 15. Er waren geen verschillen in gemiddeld serumcalcium, -fosfaat of calcium in 24-uursurine tussen de behandelingsgroepen.

Het effect van de lagere dosering alendroninezuur + vitamine D_3 (alendronaat 70 mg/vitamine D_3 2800 IE) plus 2800 IE vitamine D_3 extra, wat in totaal 5600 IE levert (het gehalte vitamine D_3 in de hogere dosering), eenmaal per week is aangetoond in een 24-weken durend verlengingsonderzoek waarin 619 osteoporotische postmenopauzale vrouwen waren opgenomen. Patiënten in de groep met vitamine D_3 2800 (n=299) kregen 70 mg alendroninezuur en 2800 IE vitamine D_3 en patiënten in de groep met vitamine D_3 5600 (n=309) 70 mg alendroninezuur en 2800 IE vitamine D_3 plus nog eens 2800 IE vitamine D_3 eenmaal per week; extra vitamine D-supplementen waren toegestaan. Na 24 weken behandeling waren de gemiddelde serumspiegels van 25-hydroxyvitamine D in de groep met vitamine D_3 5600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) significant hoger dan in de groep met vitamine D_3 2800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Gedurende de 24 weken verlenging was het percentage patiënten met vitamine-D-insufficiëntie in de groep met vitamine D_3 2800 5,4% versus 3,2% in de groep met vitamine D_3 5600. Het percentage patiënten met vitamine-D-deficiëntie was 0,3% in de groep met vitamine D_3 2800 versus nul in de groep met vitamine D_3 5600. Er waren geen verschillen in gemiddelde serumspiegels voor calcium of fosfaat, of in calcium in 24-uurs urine tussen de behandelgroepen. Het verschil tussen de behandelgroepen in percentage patiënten met hypercalciurie aan het einde van de 24 weken verlenging was niet statistisch verschillend.

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 van de BMD van de lumbale wervelkolom na een jaar was 5,1% (95% BI: 4,8, 5,4%) in de groep met 70 mg 1x/week en 5,4% (95% BI: 5,0, 5,8%) in de groep met 10 mg/dag. De gemiddelde BMD-verhogingen in de groep met 70 mg 1x/week en die met 10 mg/dag waren respectievelijk 2,3% en 2,9% aan de femurhals en

2,9% en 3,1% aan de totale heup. De twee behandelingsgroepen waren ook vergelijkbaar voor wat betreft BMD-verhogingen op andere skeletplaatsen.

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

In de initiële werkzaamheidsstudies was de gemiddelde verhoging van de BMD met alendronaat 10 mg/dag vergeleken met 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%) van het percentage 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 2027 patiënten die bij aanvang minstens één wervel(compressie)fractuur 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 4432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In deze studie werd bij de analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (37% van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldeed) 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 wervelfracturen (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 respectievelijk ongeveer 18% en 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 ≤2,0 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 van natriumalendronaat bij pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alendronaat

Absorptie
In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,64% voor doses van 5 mg tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46% en 0,39% als alendronaat één uur of een halfuur 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 alendronaat-component in de Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz (70 mg/5600 IE) combinatietablet is bio-equivalent aan de tablet alendronaat 70 mg.

Als alendronaat tegelijk 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 klinisch significante 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 intraveneuze toediening van 1 mg/kg in de weke weefsels terechtkomt 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 l. 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 [^{14}C]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 zakte de plasmaconcentratie met meer dan 95%. De eliminatiehalfwaardetijd bij de mens wordt op zeker tien jaar geschat, wat vrijgifte van alendronaat uit het skelet reflecteert. 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
Na toediening van Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz 70 mg/5600 IE aan gezonde volwassen personen (mannen en vrouwen) twee uur voor het ontbijt op de nuchtere maag, was het gemiddelde

oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve ($AUC_{0-80\ U}$) voor vitamine D_3 (niet gecorrigeerd voor concentratie endogeen vitamine D_3) 490,2 ng•U/ml. De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van vitamine D_3 was 12,2 ng/ml en de mediane tijd tot maximale serumconcentratie (T_{max}) was 10,6 uur. De biologische beschikbaarheid van de 5600 IE vitamine D_3 in Alendroninezuur/Cholecalciferol Sandoz is ongeveer gelijk aan 5600 IE vitamine D_3 alleen toegediend.

Distributie
Na absorptie komt vitamine D_3 in het bloed als onderdeel van chylomicronen. Vitamine D_3 wordt snel verdeeld, voornamelijk naar de lever waar het wordt omgezet in 25-hydroxyvitamine D_3, de belangrijkste opslagvorm. Kleinere hoeveelheden worden verdeeld naar vet- en spierweefsel en op deze plaatsen opgeslagen als vitamine D_3 tot het later weer in de circulatie wordt gebracht. Circulerend vitamine D_3 wordt aan vitamine D-bindend eiwit gebonden.

Biotransformatie
Vitamine D_3 wordt in de lever snel door hydroxylering omgezet in 25-hydroxyvitamine D_3, en daarna in de nieren omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D_3, de biologisch actieve vorm. Voor eliminatie vindt nog verdere hydroxylering plaats. Een klein deel van de vitamine D_3 ondergaat voorafgaand aan eliminatie glucuronidatie.

Eliminatie
Als radioactief vitamine D_3 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. De gemiddelde halfwaardetijd van vitamine D_3 in het serum na een orale dosis alendroninezuur en vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) is ongeveer 24 uur.

Nierinsufficiëntie
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 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 nierinsufficiëntie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een nierinsufficiëntie (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 tijdens de partus gepaard ging met dystokie bij de moederdieren die samenhing 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 therapeutische bereik bij de mens, werden in dierstudies toxische effecten op de voortplanting gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose PH112
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat
Triglyceriden, middellange keten
Gemodificeerd maïszetmeel
Sucrose
All-rac-α-tocoferol
Natriumascorbaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Alu/Alu blister in een doosje.

Verpakkingsgrootten:
Blister: 2, 4, 6 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 117968

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 2016
Datum van laatste verlenging: 22 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2 en 4.7: 28 augustus 2021.