


Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 1 van 15

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat) en 70 microgram (2800 IE) cholecalciferol (vitamine D3) (als geconcentreerd cholecalciferol, poedervorm)

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 90 mg lactose en 13,7 mg sucrose.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat) en 140 microgram (5600 IE) cholecalciferol (vitamine D3) (als geconcentreerd cholecalciferol, poedervorm)

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 64 mg lactose en 27,5 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten

Langwerpige, witte tot gebroken witte, gespikkelde biconvexe tabletten, ingeslagen met 2800 aan één zijde. $12,3 \pm 0,2$ mm in lengte en $6,5 \pm 0,2$ mm in breedte.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten

Rechthoekige, witte tot gebroken witte, gespikkelde tabletten, ingeslagen met 5600 aan één zijde. $11,4 \pm 0,2$ mm in lengte en $7,2 \pm 0,2$ mm in breedte.

4. KLINISCHE GEGEVENS


4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal per week.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 2 van 15

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 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 oorspronkelijk gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

Gezien de aard van het ziekteproces bij osteoporose is Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo bedoeld voor langdurig gebruik. De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak om de behandeling te blijven voortzetten moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Patiënten moeten calciumsuppletie krijgen als de inname door middel van het voedingspatroon onvoldoende is (zie rubriek 4.4). Aanvullende vitamine D-suppletie moet op individuele basis worden overwogen, rekening houdend met inname van vitamine D uit vitamine- en voedingssupplementen.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten

De equivalentie van de inname van 2800 IE vitamine D3 per week in Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo met dagelijkse toediening van vitamine D 400 IE is niet onderzocht.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten

De equivalentie van de inname van 5600 IE vitamine D3 per week in Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 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.

Nierinsufficiëntie

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis 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 Aurobindo bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat er geen gegevens beschikbaar zijn voor de alendroninezuur/cholecalciferol-combinatie. De momenteel beschikbare gegevens over alendroninezuur bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor een goede absorptie van alendronaat:

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 3 van 15

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo moet met alleen water (geen mineraalwater) worden ingenomen, ten minste 30 minuten voor het eerste eten, drinken of de eerste geneesmiddelen (inclusief antacida, calciumsupplementen en vitaminen) 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 Aurobindo mag alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 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 vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
- Patiënten mogen minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo niet gaan liggen en dienen eerst gegeten te hebben voor zij gaan liggen.
- Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo dient niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een 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 achalasia.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Hypocalciëmie.


4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat

Bovenste-maagdarmkanaal-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 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-slokdarm 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 tekenen en 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,

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 4 van 15

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 aangediend die op oesofageale irritatie wijzen. Daarom is het heel belangrijk dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en dat de patiënt 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, waarvan sommige gevallen ernstig waren en er complicaties optraden (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 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 gebitsprothesen.

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 klinisch oordeel laten leiden op basis van de individuele voor- en nadelen voor de patiënt.

Tijdens de behandeling met een bisfosfonaat moet alle patiënten aangeraden worden om te zorgen voor

een goede mondhygiëne, regelmatig hun gebit te laten controleren, en alle verschijnselen in de mond te melden zoals loszittende gebitselementen, pijn of zwelling.

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 het gebruik van steroiden en chemotherapie en/of lokale

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 5 van 15

risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder pijn of uitscheiding of chronische oorinfecties optreden.

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 de behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantaire en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig vanwege 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 de 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 Aurobindo wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis 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 eerst gecorrigeerd worden voordat therapie met Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld voor met dit middel begonnen wordt. De hoeveelheid vitamine D in Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo is onvoldoende voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnenselen van hypocalciëmie gedurende therapie met Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo gecontroleerd worden.

Vanwege het botmineraalverhogend effect van alendronaat 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

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 6 van 15

ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijvoorbeeld hypoparathyreoïdie, 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 die gepaard gaat met een ongecontroleerde 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 D3.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen fructose-intolerantie, galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mag dit geneesmiddel niet gebruiken.

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 30 minuten wachten voordat zij een ander geneesmiddel oraal innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).


Omdat gebruik van niet-steroïdale 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 katabolisme van vitamine D verhogen. Op individuele basis kan aanvullende vitamine D-suppletie overwogen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo is alleen bedoeld voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 7 van 15

borstvoeding geven.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid 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). In dieronderzoek werden bij hoge doses vitamine D hypercalciëmie en reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3). Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alendronaat en/of -metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Cholecalciferol en sommige actieve metabolieten komen in de moedermelk terecht. Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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 de 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 gebruiken

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo heeft geen of verwaarloosbare directe 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 invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn: bovenste-GI-bijwerkingen, waaronder buikpijn, dyspepsie, oesofageaal 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$)

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
----------------------	------------	--------------

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 8 van 15

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)
Maagdarmstelselaandoeningen:	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-GI-PUBs (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 bindweefselstoornissen:	Zeer vaak	musculoskeletale (bot-, spier- of gewrichts-) pijn die soms ernstig kan zijn†§
	Vaak	gewrichtszwelling†
	Zelden	osteonecrose van de kaak‡§, atypische subtrochantaire en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Vaak	asthenie†, perifeer oedeem†
	Soms	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 aan die 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 9 van 15

4.9 Overdosering

Alendronaat

Symptomen

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen in 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 van Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 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 dosering vitamine D3 van 4000 IE gedurende 5 maanden niet gepaard met hypercalciurie of hypercalciëmie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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 de 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 grotere kans op skeletfracturen. In ernstige

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 10 van 15

gevallen leidt deficiëntie tot secundaire hyperparathyreoïdie, hypofosfatemie, proximale spierzwakte en osteomalacie, waarmee de kans op vallen en fracturen bij personen met osteoporose 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 fragiliteitsfractuur ongeacht de BMD.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken met Alendroninezuur/Cholecalciferol

Het effect van een lagere dosering van Alendroninezuur/Cholecalciferol (alendronaat 70 mg/vitamine D3 2800 IE) op de vitamine D-status is aangetoond in een 15 weken durend multinational onderzoek waaraan 682 osteoporotische postmenopauzale vrouwen deelnamen (serum-25-hydroxyvitamine D bij baseline: 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/Cholecalciferol (n = 350) of alendronaat 70 mg (n = 332) eenmaal per week; aanvullende vitamine D-suppletie was verboden. Na 15 weken behandeling waren de gemiddelde serumconcentraties 25-hydroxyvitamine D in de groep met Alendroninezuur/Cholecalciferol (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 (serum-25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) was tot week 15 met Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/2800 IE) significant met 62,5% verlaagd versus alendronaat alleen (12% respectievelijk 32%). Het percentage patiënten met vitamine D deficiëntie (serum-25-hydroxyvitamine D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) was met Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/2800 IE) significant met 92% verlaagd versus alleen alendronaat (1% respectievelijk 13%). In dit onderzoek nam in week 15 in de Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/2800 IE)-groep (n = 75) de gemiddelde concentratie 25-hydroxyvitamine D bij patiënten met vitamine D-insufficiëntie bij baseline (25-hydroxyvitamine D, 22,5 tot 37,5 nmol/l [9 tot < 15 ng/ml]) van 30 nmol/l (12,1 ng/ml) toe tot 40 nmol/l (15,9 ng/ml); deze concentratie nam in week 15 in de groep met alleen alendronaat (n = 70) van 30 nmol/l (12,0 ng/ml) bij baseline af naar 26 nmol/l (10,4 ng/ml). Er waren tussen de behandelingsgroepen geen verschillen in gemiddeld serumcalcium en -fosfaat of calcium in 24-uursurine.

Het effect van de lagere dosering van Alendroninezuur/Cholecalciferol (alendronaat 70 mg/vitamine D3 2800 IE) plus extra 2800 IE vitamine D3 voor in totaal 5600 IE (het gehalte van vitamine D3 in de hogere dosering van Alendroninezuur/Cholecalciferol) eenmaal per week is aangetoond in een 24 weken durend verlengingsonderzoek waarin 619 osteoporotische postmenopauzale vrouwen waren opgenomen. Patiënten in de groep met vitamine D3 2800 (n = 299) kregen Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/2800 IE) toegediend en patiënten in de groep met vitamine D3 5600 (n = 309) kregen Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/2800 IE) toegediend plus nog eens extra 2800 IE vitamine D3 eenmaal per week; aanvullende vitamine D-supplementen waren toegestaan. Na 24 weken behandeling waren de gemiddelde serumspiegels van 25-hydroxyvitamine D in de groep met vitamine D3 5600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) significant hoger dan in de groep met vitamine D3 2800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Gedurende de 24 weken verlenging was het percentage patiënten met vitamine D3-insufficiëntie in de groep met vitamine D3 2800 5,4% versus 3,2% in de groep met vitamine D3 5600. Het percentage patiënten met vitamine D-deficiëntie was 0,3% in de groep met vitamine D3 2800 versus nul in de groep met vitamine D3 5600. Er werden geen verschillen ten aanzien van de gemiddelde serumspiegels voor calcium of fosfaat, of van calcium in 24-uursurine

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 11 van 15

tussen de behandelgroepen waargenomen. Het verschil tussen de behandelgroepen wat betreft het percentage patiënten met hypercalciurie aan het einde van de 24 weken verlenging was niet statistisch significant.

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 één 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 werkzaamheidsstudies (n = 994) en in de Fracture Intervention Trial (FIT: n = 6459).


In de werkzaamheidsstudies waren de gemiddelde verhogingen van de BMD met alendronaat 10 mg/dag ten opzichte van een 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 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 2027 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 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 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 een 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.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 12 van 15

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 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 (70 mg/2800 IE) combinatietablet en Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/5600 IE) combinatietablet is bio-equivalent aan de tablet met 70 mg alendronaat. 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 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 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 zakte 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

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 13 van 15

Absorptie

Na toediening van Alendroninezuur/Cholecalciferol 70 mg/2800 IE, tabletten aan gezonde volwassen personen (mannen en vrouwen) twee uur voor een maaltijd op de nuchtere maag, was het gemiddelde oppervlak onder de serum-concentratietijdcurve ($AUC_{0-120\text{ h}}$) voor vitamine D3 (niet aangepast voor concentratie endogeen vitamine D3) 296,4 ng•hr/ml. De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van vitamine D3 was 5,9 ng/ml en de mediane tijd tot maximale serumconcentratie (T_{max}) was 12 uur. De biologische beschikbaarheid van de 2800 IE vitamine D3 in Alendroninezuur/Cholecalciferol is ongeveer gelijk aan 2800 IE vitamine D3 alleen toegediend.

Na toediening van Alendroninezuur/Cholecalciferol 70 mg/5600 IE, tabletten aan gezonde volwassen personen (mannen en vrouwen) twee uur voor een maaltijd op de nuchtere maag, was het gemiddelde oppervlak onder de serum-concentratietijdcurve ($AUC_{0-80\text{ h}}$) voor vitamine D3 (niet aangepast voor concentratie endogeen vitamine D3) 490,2 ng•hr/ml. De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van vitamine D3 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 D3 in Alendroninezuur/Cholecalciferol is ongeveer gelijk aan 5600 IE vitamine D3 alleen toegediend.

Distributie

Na absorptie komt vitamine D3 in het bloed als onderdeel van chylomicronen. Vitamine D3 wordt snel verdeeld, voornamelijk naar de lever waar het wordt omgezet in 25-hydroxyvitamine D3, de belangrijkste opslagvorm. Kleine hoeveelheden worden verdeeld naar vet- en spierweefsel en op 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. Voorafgaand aan 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. De gemiddelde halfwaardetijd van vitamine D3 in het serum na een orale dosis Alendroninezuur/Cholecalciferol (70 mg/2800 IE) is ongeveer 24 uur.

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 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 een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten (zie rubriek 4.2).

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 14 van 15

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 geassocieerd werd met dystokie tijdens de partus bij de vrouwtjes als gevolg van hypocalciëmie. Ratten die tijdens het 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, werd in dierstudies reproductietoxiciteit gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Zonnebloem olie (verfijnd)
Butylhydroxytolueen (BHT) (E321)
Gelatine (geleermiddel)
Sucrose
Maïszetmeel
Aluminiummagnesiumsilicaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Twee jaar.


6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de originele blisterverpakking om te beschermen tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in PA/AL/PVC-aluminiumfolie blisterverpakkingen verpakt in kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 2, 4, 6 en 12 tabletten

Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten	RVG 117983	
Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten	RVG 117985	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2207 Pag. 15 van 15

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 117983 - Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/2800 IE, tabletten
RVG 117985 – Alendroninezuur/Cholecalciferol Aurobindo 70 mg/5600 IE, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 13 maart 2023