SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/2800 IE, tabletten
Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/5600 IE, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/2800 IE, tabletten
Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat) en 70 microgram (2800 IE) cholecalciferol (vitamine D_3).

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 62 mg lactose en 6 mg sucrose.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/5600 IE, tabletten
Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat) en 140 microgram (5600 IE) cholecalciferol (vitamine D_3).

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 62 mg lactose en 6 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/2800 IE, tabletten
Witte, capsulevormige tablet met een lengte van ongeveer 12,10 mm en een dikte van 4,20 mm, met de inscriptie “28” aan de ene kant en zonder inscriptie aan de andere kant.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/5600 IE, tabletten
Witte, rechthoekige tablet met een lengte van ongeveer 11,10 mm en een dikte van 4,30 mm, met de inscriptie “56” aan de ene kant en zonder inscriptie aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris is geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met risico op vitamine D-insufficiëntie. Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 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 Viatris zijn vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben een tablet moeten innemen. Ze mogen geen twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelschema van 1 tablet per week hervatten.

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

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.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/2800 IE, tabletten
De equivalentie van de inname van 2800 IE vitamine D_3 per week in alendroninezuur/vitamine D_3 met dagelijkse toediening van vitamine D 400 IE is niet onderzocht.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/5600 IE, tabletten
De equivalentie van de inname van 5600 IE vitamine D_3 per week in alendroninezuur/vitamine D_3 met dagelijkse toediening van vitamine D 800 IE is niet onderzocht.

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

Nierfunctiestoornis
Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 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/vitamine D_3 bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Dit geneesmiddel 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.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Voor een goede absorptie van alendronaat:

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris moet met alleen water (geen mineraalwater) worden ingenomen, tenminste een half uur 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 Viatris mag alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).

- Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 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 minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris niet gaan liggen en dienen eerst gegeten te hebben voor zij gaan liggen.

- Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 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 hulpstof(fen).
- 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

<u>Alendronaat</u>

Bovenste-GI-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 gastrointestinaal 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, 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 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 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 (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie hierboven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroïden, angiogeneseremmers, 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 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, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.
Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Atypische fracturen van andere botten
Atypische fracturen van andere botten, zoals de ulna en de tibia, zijn ook gemeld bij patiënten die een langdurige behandeling kregen. Net als bij atypische femurfracturen treden deze fracturen op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren prodromale pijn voordat ze zich presenteren met een volledige fractuur. In geval van een ulnafractuur kan dit geassocieerd zijn met herhaalde belasting die gepaard gaat met langdurig gebruik van loophulpmiddelen.

Nierfunctiestoornis
Alendroninezuur/vitamine D_3 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/vitamine D_3 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 geneesmiddel begonnen wordt. De hoeveelheid vitamine D in alendroninezuur/vitamine D_3 is onvoldoende voor behandeling van vitamine D-deficiëntie. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met alendroninezuur/vitamine D_3 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 ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijvoorbeeld hypoparathyreoïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie) (zie rubriek 4.8).

Cholecalciferol

Vitamine D_3 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.

Patiënten met malabsorptie absorberen mogelijk onvoldoende vitamine D_3.

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris bevat lactose en sucrose

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

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 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-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/vitamine D3 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 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 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/vitamine D_3 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. Cholecalciferol en enkele actieve metabolieten ervan kunnen overgaan in de moedermelk. Alendroninezuur/vitamine D_3 mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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/vitamine D_3 heeft geen of een 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 de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

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 (≥ 1/10), Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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)
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 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 bisfosfonaatklasse)
	Niet bekend	atypische fracturen van andere botten
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 postmarketingsurveillance. De frequentie zelden werd geschat op basis van relevante klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen
Hoewel de pathofysiologie onzeker is, duidt consistent bewijs uit epidemiologische onderzoeken op een verhoogd risico op atypische subtrochantere en femurschachtfracturen bij langdurige behandeling met bifosfonaten voor postmenopauzale osteoporose, met name na drie tot vijf jaar gebruik. Het absolute risico op atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van de bifosfonaatklasse) blijft zeldzaam.

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 van alendroninezuur/vitamine D_3 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

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 van 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 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 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 grotere 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 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/vitamine D_3
Het effect van de lagere dosering alendroninezuur 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 (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/vitamine D_3 (n=350) of alendronaat 70 mg 1 tablet per week (n=332); aanvullende 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 (serum-25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) was tot week 15 met alendroninezuur/vitamine D_3 (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/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) significant met 92% verlaagd versus alleen alendronaat (1 % respectievelijk 13%). In dit onderzoek nam 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 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, -fosfaat of calcium in 24-uursurine.

Het effect van de lagere dosering alendronaat 70 mg/vitamine D_3 2800 IE plus 2800 IE vitamine D_3 extra voor in totaal 5600 IE (het gehalte van 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 alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) toegediend en patiënten in de groep met vitamine D_3 5600 (n=309) kregen alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) toegediend plus nog eens 2800 IE vitamine D_3 eenmaal per week extra; aanvullende 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_3-insufficiëntie 5,4 % in de groep met vitamine D_3 2800 versus 3,2% in de roep 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 werden geen verschillen ten aanzien van de gemiddelde serumspiegels voor calcium, fosfaat, of van calcium in 24-uursurine 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 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 werkzaamheidsstudies (n=994) en in de Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

In de eerste werkzaamheidsstudies 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%) 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 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.

<u>Pediatrische patiënten</u>

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 voor het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

De alendronaatcomponent in de alendroninezuur/vitamine D_3 (70 mg/2800 IE) combinatietablet en in de alendroninezuur/vitamine D_3 (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
Uit studies bij ratten blijkt dat alendronaat na 1 mg/kg intraveneuze toediening 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 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
Na toediening van alendroninezuur/vitamine D_3 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-concentratie-tijdcurve ($AUC_{0\text{-}120\ u}$) voor vitamine D_3 (niet aangepast voor concentratie endogeen vitamine D_3) 296,4 ng•u/ml. De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van vitamine D_3 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 D_3 in alendroninezuur/vitamine D_3 is ongeveer gelijk aan 2800 IE vitamine D_3 alleen toegediend.

Na toediening van alendroninezuur/vitamine D_3 70 mg/5600 IE tabletten aan gezonde volwassen personen (mannen en vrouwen) na een nacht vasten en twee uur voor een maaltijd, was het gemiddelde oppervlak onder de serum-concentratie-tijdcurve ($AUC_{0\text{-}80\ u}$) voor vitamine D_3 (niet aangepast 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/vitamine D_3 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. Kleine hoeveelheden worden verdeeld naar vet- en spierweefsel en op deze plaatsen als vitamine D_3 opgeslagen tot het later weer in de circulatie wordt gebracht. Circulerend vitamine D3 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/vitamine D_3 (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 verstoorde 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 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 therapeutisch bereik bij de mens, werden in dierstudies toxische effecten op de voortplanting gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Middellangeketentriglyceriden
Butylhydroxytolueen (E321)
Sucrose
Gelatine
Gemodificeerd zetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Microkristallijne cellulose (E460)
Lactose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/2800 IE, tabletten
18 maanden

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/5600 IE, tabletten
2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Al-PCV/Al blisterverpakkingen in doosjes die 4 of 12 tabletten bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/2800 IE, tabletten: RVG 120968
Alendroninezuur/Cholecalciferol Viatris 70 mg/5600 IE, tabletten: RVG 120969

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2018
Datum van laatste verlenging: 24 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 mei 2025.