

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Actibon 70 mg/2 800 IE tabletter

Actibon 70 mg/5 600 IE tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Actibon 70 mg/2 800 IE tabletter

Varje tablett innehåller 70 mg alendronsyra (som natriumtrihydrat) och 70 mikrogram (2 800 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 62 mg laktos (som vattenfri laktos) och 6 mg sackaros.

Actibon 70 mg/5 600 IE tabletter

Varje tablett innehåller 70 mg alendronsyra (som natriumtrihydrat) och 140 mikrogram (5 600 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 62 mg laktos (som vattenfri laktos) och 6 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Actibon 70 mg/2 800 IE tabletter

Vita kapselformade tabletter präglade med "28" på en sida och släta på den andra sidan. Tabletten mäter cirka 12 x 4 mm.

Actibon 70 mg/5 600 IE tabletter

Vita rektangelformade tabletter med rundade kanter och präglade med "56" på en sida och släta på den andra sidan. Tabletten mäter cirka 11 x 4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Actibon är avsett för behandling av postmenopausal osteoporos hos kvinnor med risk för D-vitaminbrist. Det minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett en gång per vecka.

Patienterna ska instrueras att om de glömmar en dos Actibon ska de ta en tablett på morgonen efter att de inser att de missat att ta tablett. De ska inte ta två tabletter samma dag, utan ska återgå till att ta en tablett per vecka, på den veckodag som de ursprungligen valt.

På grund av sjukdomsförloppet vid osteoporos är Actibon avsett för långtidsbehandling.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-riskbedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Patienterna bör få kalciumtillägg, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4). Behovet av D-vitamintillskott ska bedömas individuellt med hänsyn tagen till D-vitamin som tillförs i form av vitaminer eller kosttillskott.

Actibon 70 mg/2 800 IE tabletter

Ekvivalensen mellan intag av 2 800 IE vitamin D₃ per vecka som Actibon och daglig dosering av D-vitamin 400 IE har inte studerats.

Actibon 70 mg/5 600 IE tabletter

Ekvivalensen mellan intag av 5 600 IE vitamin D₃ per vecka som Actibon och daglig dosering av D-vitamin 800 IE har inte studerats.

Äldre

I kliniska studier fanns ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt- eller säkerhetsprofilerna för alendronat.

Ingen dosjustering är därför nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Actibon rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas. Ingen dosanpassning är nödvändig till patienter med en kreatininclearance över 35 ml/min.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Actibon för barn under 18 år har inte fastställts. Läkemedlet ska inte användas hos barn under 18 år eftersom inga data finns tillgängliga för kombinationen alendronsyra/kolekalciferol. Tillgänglig information för alendronatsyra i den pediatrika populationen finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Oral användning.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

Actibon ska endast tas med vatten (inte mineralvatten) minst 30 minuter före dagens första mål, dryck eller andra läkemedel (inklusive antacida, kalciumtillskott och vitaminer). Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Följande anvisningar ska följas exakt för att minska risken för esofagusirritation och relaterade biverkningar (se avsnitt 4.4):

- Actibon ska sväljas med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) efter att man gått upp för dagen.
- Actibon ska endast sväljas hela. Patienter ska inte krossa eller tugga tabletterna eller låta tablett lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.

- Patienterna ska inte ligga ner inom minst 30 minuter efter att de tagit Actibon och inte innan dagens första måltid.
- Actibon ska inte tas vid sänggående eller före uppstigande för dagen.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

4.4. Varningar och försiktighet

Alendronat

Övre gastrointestinala biverkningar

Alendronat kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av den gastrointestinala kanalen. Eftersom det finns en risk för försämring av den underliggande sjukdomen, ska försiktighet iakttas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre magtarmkanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig mag-tarmsjukdom såsom peptiskt sår, aktiv mag-tarmblödning eller kirurgiskt ingrepp i övre magtarmkanalen andra än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus ska förskrivare väga nyttan mot eventuella risker med alendronat för varje enskild patient.

Esofagusreaktioner (i vissa fall allvarliga som har krävt sjukhusvård) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter under behandling med alendronat. Läkare ska vara uppmärksamma på alla tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna ska instrueras att sluta använda alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, smärta vid sväljning, retrosternal smärta eller nytillkommen eller förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

Risken för svåra esofagusbiverkningar tycks vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter att ta alendronat efter det att de fått symtom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsanvisningar ges till och förstås av patienten (se avsnitt 4.2). Patienter ska informeras om att risken för esofagusproblem kan öka om de inte följer dessa instruktioner.

Trots att ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier med alendronat, har sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några var svåra och med komplikationer, rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, vanligen i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som behandlas med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av patienterna behandlades också med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

Följande riskfaktorer ska beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla osteonekros i käken:

- bisfosfonatens styrka (högst för zoledronsyra), administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård ska övervägas innan behandling med orala bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen ska dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan tandkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell nytta-riskbedömning.

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad.

Osteonekros i yttre hörselgång

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband långtidsbehandling. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången ska övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar örönsymtom såsom smärta eller flytning, eller kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Skelett-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har dessa symtom i sällsynta fall varit allvarliga och/eller arbetshämmande (se avsnitt 4.8). Tiden till insättande av symtom varierade från en dag till månader efter behandlingsstart. De flesta patienter fick symtomlindring efter avslutad behandling. En del av dem fick återfall av symtom vid återinsättning av samma läkemedel eller en annan bisfosfonat.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trochantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-riskbedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Nedsatt njurfunktion

Actibon rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance lägre än 35 ml/min (se avsnitt 4.2).

Benvävnad och mineralisering

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande ska beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Actibon påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan detta läkemedel sätts in. Mängden D-vitamin i Actibon lämpar sig inte för att komma till rätta med D-vitaminbrist. Hos patienter med dessa tillstånd ska serumkalcium och symtom på hypokalcemi följas under behandling med Actibon.

Till följd av de positiva effekterna av alendronat i form av ökad benmineralisering, kan sänkningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. I sällsynta fall har det dock rapporterats om symtomatisk hypokalcemi, som ibland har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerande tillstånd (t.ex. hypoparatyreoidism, D-vitaminbrist och malabsorption av kalcium) (se avsnitt 4.8).

Kolekalciferol

Vitamin D₃ kan öka graden av hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri då det ges till patienter med sjukdomar som förknippas med oreglerad överproduktion av kalcitriol (t ex leukemi, lymfom, sarkoidos). Urin- och serumkalcium ska följas hos dessa patienter.

Patienter med malabsorption kan ha otillräcklig absorption av vitamin D₃.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos och sackaros.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alendronat

Vid samtidigt intag, är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumsupplement, antacida och vissa perorala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Patienterna måste därför vänta minst 30 minuter efter alendronatintag innan något annat peroralt läkemedel tas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iaktas vid samtidig användning med alendronat.

Kolekalciferol

Olestra, mineraloljor, orlistat och gallsyrabindare (som kolestyramin, kolestipol) kan försämra absorptionen av D-vitamin. Antiepileptika, cimetidin och tiazider kan öka katabolismen av D-vitamin. Ytterligare D-vitamintillskott kan beaktas på individuell basis.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Actibon är endast avsett för kvinnor efter menopaus och ska därför ej användas under graviditet eller av ammande mödrar.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoci (se avsnitt 5.3). Djurstudier har visat hyperkalcemi och

reproduktionstoxicitet med höga D-vitaminsdoser (se avsnitt 5.3). Actibon ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Kolekalciferol och några av dess aktiva metaboliter går över i bröstmjolk. Actibon ska inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater är inkorporerade i benvävnad, från vilken de successivt frisläpps under en period av år. Mängden bisfosfonat inkorporerad i benvävnad hos vuxna, och därmed den mängd tillgänglig för frisläppning tillbaka till systemcirkulationen, är direkt relaterad till dosen och längden av bisfosfonatbehandling (se avsnitt 5.2). Data saknas med avseende på risk för fosterskador hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst skeletala, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Effekterna av olika variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling och konception, vilken typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), med avseende på risk har inte studerats.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Actibon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan få vissa biverkningar (t ex dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledvärk (se avsnitt 4.8)) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är övre gastrointestinala biverkningar inkluderande buksmärtor, dyspepsi, esofagussår, dysfagi, bukspänning och sura uppstötningar (> 1 %).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter marknadsföring av alendronat.

Inga ytterligare biverkningar har identifierats för kombinationen alendronat och kolekalciferol.

Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	Symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande förhållanden ^s
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk, yrsel [†]
	Mindre vanliga	Dysgeusi [†]
<i>Ögon</i>	Mindre vanliga	Ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)

Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo [†]
	Mycket sällsynta	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukdistension, sura uppstötningar
	Mindre vanliga	Illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena [†]
	Sällsynta	Esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforation, sår, blödning) [§]
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci [†] , pruritus [†]
	Mindre vanliga	Hudutslag, erytem
	Sällsynta	Hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [‡]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta (skelett-, muskel- eller ledsmärta) vilken ibland kan vara svår ^{†§}
	Vanliga	Ledsvullad [†]
	Sällsynta	Osteonekros i käken ^{†§} , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat-klassbiverkning)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni [†] , perifert ödem [†]
	Mindre vanliga	Övergående symtom som vid en akutfasreaktion (myalgi, sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber), vanligtvis i samband med behandlingsstart [†]
[§] Se avsnitt 4.4 [†] Frekvenser i kliniska studier var snarlika i gruppen som fick läkemedel och i gruppen som fick placebo. [*] Se avsnitt 4.2 och 4.4 [‡] Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket.

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Alendronat

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala biverkningar såsom orolig mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller sår kan uppträda till följd av peroral överdos.

Behandling

Specifik information gällande överdos med alendronat saknas. I händelse av överdos med Actibon, ska mjölk eller antacida ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten ska hållas i upprätt ställning.

Kolekalciferol

Toxicitet med D-vitamin finns inte dokumenterad från kronisk behandling av allmänt friska vuxna vid doser lägre än 10 000 IE/dag. I en klinisk studie med friska vuxna orakade en dos på 4 000 IE vitamin D₃ per dygn i upp till fem månader varken hyperkalciuri eller hyperkalcemi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, Bisfosfonater och kalcium, ATC-kod: M05BB03

Verkningsmekanism

Alendronat

Natriumalendronat är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning. Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker. Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

Kolekalciferol (vitamin D₃)

Vitamin D₃ bildas i huden genom omvandling, med ultraviolett ljus, av 7-dehydrokolesterol till vitamin D₃. Då tillräcklig solljusexponering saknas är vitamin D₃ ett essentiellt näringsämne i födan.

Vitamin D₃ omvandlas till 25-hydroxyvitamin D₃ i levern och lagras tills det behövs. Omvandling till det aktiva kalcium-reglerande hormonet 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (kalcitriol) i njuren är hårt reglerad. Den huvudsakliga effekten av 1,25-dihydroxyvitamin D₃ är att öka absorptionen i tarmen av både kalcium och fosfat såväl som att reglera S-kalcium, renalt kalcium samt fosfatutsöndring, benbildning och benresorption.

Vitamin D₃ krävs för normal benbildning. D-vitaminbrist utvecklas när både solljusexponering och intag via födan är otillräckliga. Brist är förenat med negativ kalciumbalans, minskad benmassa och ökad risk för skelettfrakturer. I svåra fall kan brist leda till sekundär hyperparatyreoidism, hypofosfatemi, proximal muskelsvaghet och osteomalaci, som ytterligare ökar risken för fall och frakturer hos individer med osteoporos. Tillägg med D-vitamin reducerar dessa risker och deras konsekvenser.

Osteoporos definieras som bentäthet (BMD) vid ryggrad eller höft 2,5 standardavvikelser (SD) under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier med alendronsyra och kolekalciferol

Effekten av den lägre dosen kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IE) på D-vitaminstatus visades i en 15-veckors multinationell studie där 682 postmenopausala kvinnor med osteoporos ingick (25-hydroxyvitamin D i serum vid studiestart var: medelvärde 56 nmol/ml [22,3 ng/ml]; spridning, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Patienterna fick den lägre dosen (70 mg/2800 IE) av kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (n = 350) eller alendronat 70 mg (n = 332) en gång per vecka; ytterligare D-vitamintillägg tilläts inte. Efter 15 veckors behandling var medelkoncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i serum signifikant högre (26 %) i gruppen som behandlades med kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/2800 IE) (56 nmol/l [23

ng/ml]) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Andelen patienter som hade D-vitaminbrist (25-hydroxyvitamin D i serum < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) var signifikant reducerad med 62,5 % i gruppen som behandlades med kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/2 800 IE) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (12 % respektive 32 %), fram till vecka 15. Andelen patienter som hade D-vitaminbrist (25-hydroxyvitamin D i serum < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) var signifikant reducerad med 92 % i gruppen som behandlades med kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/2 800 IE) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (1 % respektive 13 %). I denna studie ökade de genomsnittliga nivåerna av 25-hydroxyvitamin D i serum hos patienter med D-vitaminbrist vid studiestart (25-hydroxyvitamin D, 22,5 till 37,5 nmol/l [9 till < 15 ng/ml]) från 30 nmol/l (12,1 ng/ml) till 40 nmol/l (15,9 ng/ml) vecka 15 i gruppen som behandlades med kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/2 800 IE) (n = 75) och minskade från 30 nmol/l (12,0 ng/ml) vid studiestart till 26 nmol/l (10,4 ng/ml) vecka 15 i den grupp som fått enbart alendronat (n = 70). Det var ingen skillnad i medelvärdet av S-kalcium, fosfat eller 24-timmars urinkalcium mellan behandlingsgrupperna.

Effekten av den lägre dosen av kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2 800 IE) tillsammans med ytterligare 2 800 IE vitamin D₃, totalt 5 600 IE en gång varje vecka (mängden vitamin D₃ i den högre dosen av kombinationen alendronsyra och kolekalciferol), visades i en förlängningsstudie på 24 veckor där 619 postmenopausala kvinnor med osteoporos ingick. Patienter i vitamin D₃ 2 800-gruppen fick kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/2 800 IE) (n=299) och patienter i vitamin D₃ 5 600-gruppen fick kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/vitamin D₃ 2 800 IE) tillsammans med ytterligare 2 800 IE vitamin D₃ (n=309) en gång i varje vecka; ytterligare tillskott av D-vitamin var tillåtet. Efter 24 veckors behandling var medelkoncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i serum signifikant högre i D₃ 5 600gruppen (69 nmol/l [27,6 ng/ml] än i vitamin D₃ 2 800-gruppen (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Andelen patienter med D-vitaminbrist var 5,4 % i vitamin D₃ 2 800-gruppen jämfört med 3,2 % i vitamin D₃ 5 600-gruppen efter förlängningsstudien på 24 veckor. Andelen patienter med svårare D-vitaminbrist var 0,3 % i vitamin D₃ 2 800-gruppen jämfört med noll i vitamin D₃ 5 600-gruppen. Det var ingen skillnad i medelvärdet av S-kalcium, fosfat eller 24-timmars urinkalcium mellan behandlingsgrupperna. Andelen patienter med hyperkalciuri vid slutet av förlängningsstudien på 24 veckor skiljde sig inte statistiskt mellan behandlingsgrupperna.

Alendronatstudier

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat 70 mg en gång per vecka (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) visades i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från startvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1 % (95 % konfidensintervall: 4,8, 5,4 %) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4 % (95 % konfidensintervall: 5,0, 5,8 %) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen 10 mg dagligen var 2,3 % och 2,9 % vid lårbenshalsen samt 2,9 % och 3,1 % över hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökning av bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekten av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), såväl som i Fracture Intervention Trial (FIT: n=6 459).

Ökningen av bentätheten med alendronat 10 mg dagligen jämfört med placebo i de initiala effektstudierna var efter tre år 8,8 %, 5,9 % och 7,8 % i ryggrad, lårbenshals respektive trochanter. Total bentäthet i kroppen ökade också signifikant. Hos de patienter som behandlades med alendronat minskade andelen patienter som fick en eller flera kotfrakturer med 48 % (alendronat 3,2 % jämfört med placebo 6,2 %). I den tvååriga förlängningen av dessa studier fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka. Dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen.

FIT-studien bestod av två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare ett eller två år):

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade haft minst en kot- (kompressions-) fraktur vid studiens start. I den här studien reducerade alendronat dagligen incidensen av ≥ 1 ny kotfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % jämfört med placebo 15,0 %). Dessutom konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1 % jämfört med 2,2 %, en minskning med 51 %).
- FIT 2: En fyraårsstudie med 4 432 patienter vilka hade låg benmassa men inte haft någon kotfraktur vid studiens start. I den här studien sågs en signifikant skillnad vid en subgruppsanalys av osteoporotiska kvinnor (37 % av hela populationen som motsvarar den ovan givna definitionen av osteoporos) avseende incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0 % jämfört med placebo 2,2 %, en minskning med 56 %) och avseende incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9 % jämfört med 5,8 %, en minskning med 50 %).

Laboratoriefynd

I kliniska studier sågs asymtomatiska, lätta och övergående sänkningar av S-kalcium och S-fosfat hos cirka 18 % respektive 10 % av patienterna som tog alendronat 10 mg/dag jämfört med cirka 12 % respektive 3 % hos de patienter som tog placebo. Incidensen av sänkningar i S-kalcium till $< 2,0$ mmol/l (8,0 mg/dl) och S-fosfat till $\leq 0,65$ mmol/l (2,0 mg/dl) var dock jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrik population

Natriumalendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 års ålder med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning av natriumalendronat hos pediatrika patienter med osteogenesis imperfecta.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Alendronat

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos, var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64 % vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten uppskattades minska till 0,46 % och 0,39 % när alendronat gavs en timme eller en halvtimme före en standardiserad frukost. I osteoporosstudier var alendronat effektivt när det gavs minst 30 minuter före den första måltiden eller drycken för dagen.

Alendronatkomponenten i kombinationstabletten med 70 mg alendronsyra och 2 800 IE kolekalciferol är bioekvivalent med 70 mg-kombinationstabletten med 70 mg alendronsyra och 5 600 IE kolekalciferol.

Biotillgängligheten var försumbar oavsett om alendronat gavs tillsammans med eller upp till två timmar efter en standardiserad frukost. Samtidig administrering av alendronat och kaffe eller apelsinjuice minskade biotillgängligheten med cirka 60 %.

Hos friska försökspersoner gav inte peroralt prednison (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt betydelsefull förändring av den perorala biotillgängligheten av alendronat (en medelökning från 20 % till 44 %).

Distribution

Studier på råttor visar att alendronat initialt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men omredistribueras sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state, med undantag av ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av alendronat i plasma efter perorala terapeutiska doser är för låga för analytisk detektion (< 5 ng/ml).

Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78 %.

Metabolism

Det finns inga belägg för att alendronat metaboliseras hos djur eller människor.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos av [^{14}C] alendronat, utsöndrades cirka 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar medan lite eller ingen radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos om 10 mg, var njurclearance av alendronat 71 ml/min och systemisk clearance översteg inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationer minskade med mer än 95 % inom 6 timmar efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden för elimination hos människa uppskattas överstiga tio år, vilket avspeglar utsöndring av alendronat från skelettet. Alendronat utsöndras inte via syra-bastransportsystemen i njurarna hos råttor och antas därför inte påverka utsöndringen av andra läkemedel via dessa system hos människa.

Kolekalciferol

Absorption

Efter tillförsel av kombinationen alendronsyra och kolekalciferol 70 mg/2 800 IE tabletter hos friska vuxna försökspersoner (män och kvinnor) efter en natts fasta och två timmar före en måltid var medelytan under kurvan serumkoncentration/tid ($\text{AUC}_{0-120\text{h}}$) för vitamin D_3 (utan kompensering för endogena vitamin D_3 nivåer) 296,4 ng•hr/ml. Genomsnittlig maximal serumkoncentration (C_{max}) för vitamin D_3 var 5,9 ng/ml och mediantid till maximal serumkoncentration (T_{max}) var 12 timmar. Biotillgängligheten för de 2 800 IE vitamin D_3 i kombinationen alendronsyra och kolekalciferol är jämförbar med 2 800 IE vitamin D_3 som ges separat.

Efter tillförsel av kombinationen alendronsyra och kolekalciferol 70 mg/5 600 IE hos friska vuxna försökspersoner (män och kvinnor) efter en natts fasta och två timmar före en måltid var medelytan under kurvan serumkoncentration/tid ($\text{AUC}_{0-80\text{h}}$) för vitamin D_3 (utan kompensering för endogena vitamin D_3 nivåer) 490,2 ng•hr/ml. Genomsnittlig maximal serumkoncentration (C_{max}) för vitamin D_3 var 12,2 ng/ml och mediantid till maximal serumkoncentration (T_{max}) var 10,6 timmar. Biotillgängligheten för de 5 600 IE vitamin D_3 i kombinationen alendronsyra och kolekalciferol är jämförbar med 5 600 IE vitamin D_3 som ges separat.

Distribution

Efter absorption går vitamin D_3 ut i blodet som del i kylomikroner. Vitamin D_3 distribueras snabbt främst till levern där det genomgår metabolism till 25-hydroxyvitamin D_3 , den form i vilken vitaminet främst lagras. Mindre mängder distribueras till fett- och muskelvävnad där det lagras som vitamin D_3 för senare frisättning ut i cirkulationen. Cirkulerande vitamin D_3 binds till D-vitaminbindande proteiner.

Metabolism

Vitamin D_3 metaboliseras snabbt genom hydroxylering i levern till 25-hydroxyvitamin D_3 och metaboliseras därefter i njuren till 1,25-dihydroxyvitamin D_3 , som utgör den biologiskt aktiva formen. Ytterligare hydroxylering sker innan eliminering. En mindre andel av vitamin D_3 genomgår glukuronidering före eliminering.

Eliminering

När radioaktivt vitamin D_3 administrerades till friska försökspersoner, var den genomsnittliga urinutsöndringen av radioaktivitet efter 48 timmar 2,4 % och den genomsnittliga fecesutsöndringen av radioaktivitet efter 4 dygn var 4,9 %. I båda fallen, var den utsöndrade radioaktiviteten nästan uteslutande i form av metaboliter av modersubstansen. Medelhalveringstiden för vitamin D_3 i serum efter en peroral dos av kombinationen alendronsyra och kolekalciferol (70 mg/2 800 IE) är ungefär 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att alendronat som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättnings av upptaget i ben ses efter kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig är det troligt att, som hos djur,

elimination av alendronat via njurarna minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion. En något högre ackumulering av alendronat i ben kan därför förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts med kombinationen alendronat och kolekalciferol.

Alendronat

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepade dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på råttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med värkrubbning under partus vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där råttor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

Kolekalciferol

Reproduktionstoxicitet har setts i djurstudier vid doser betydligt högre än det terapeutiska dosintervallet för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Vattenfri laktos
Medellångkedjiga triglycerider
Gelatin
Kroskarmellosnatrium (E468)
Sackaros
Kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)
Butylhydroxytoluen (E321)
Pregelatiniserad stärkelse

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

Actibon 70 mg/2 800 IE tabletter: 18 månader
Actibon 70 mg/5 600 IE tabletter: 2 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblistor i förpackningar om 4 tabletter.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifisia
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actibon 70 mg/2 800 IE tabletter: 64274
Actibon 70 mg/5 600 IE tabletter: 64275

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-20