

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alensol 70 mg Oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 100 ml dos innehåller natriumalendronattrihydrat motsvarande 70 mg alendronsyra

Hjälpämnen:

Varje dos (100 ml) innehåller 80 mg metylparahydroxibensoat (E218), 20 mg propylparahydroxibensoat (E216), 6 mg para-orange (E110) och upp till 115 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Orangefärgad opaliserande lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av postmenopausal osteoporos.
Alendronsyra minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För oral administrering.

Rekommenderad dos är en 70 mg dos (100 ml) en gång i veckan.

Den optimala behandlingsperioden med bisfosfonat mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Administreringssätt

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronsyra:

Alensol skall tas minst 30 minuter före dagens första måltid, dryck eller andra läkemedel och endast tillsammans med vanligt vatten. Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel reducerar troligen absorptionen av alendronsyra. (se avsnitt 4.5).

För att underlätta transport till magsäcken och därmed reducera risken för irritation/biverkningar lokalt och i esofagus (se avsnitt 4.4):

- Patienterna ska inte lägga sig ner förrän efter dagens första måltid, vilket ska vara minst 30 minuter efter att ha tagit lösningen
- Patienter ska inte ligga ner under minst 30 minuter efter att ha tagit Alensol

- Alensol ska endast tas efter uppstigning för dagen som en dos på 100 ml (hela flaskans innehåll) följt av minst 30 ml vanligt vatten. Ytterligare vatten (vanligt) kan drickas efter det.
- Alensol skall inte tas vid sänggåendet eller på morgonen före uppstignandet.

Patienter ska ges tillägg av kalcium och D-vitamin om intag via kosten är otillräcklig (se avsnitt 4.4).

Äldre: I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad skillnad avseende effekt -eller säkerhetsprofil för alendronsyra. Därför är ingen dosjustering nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) över 35 ml/min. Alendronsyra rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där GFR är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas.

Pediatrisk population: alendronsyra rekommenderas inte för användning hos barn under 18 år på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt vid tillstånd i samband med pediatrisk osteoporos (se även avsnitt 5.1).

Alendronsyra har inte undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen 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.
- Patienter som har problem att svälja vätska
- Patienter med risk för aspiration
- Se också 4.4 " Varningar och försiktighet ".

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

Alensol kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av gastrointestinalkanalen. Eftersom det finns risk för försämring av den underliggande sjukdomen, ska försiktighet iakttas när Alensol ges till patienter med aktiva problem i övre gastrointestinalkanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom såsom magsår eller aktiv gastrointestinal blödning eller kirurgiska ingrepp i övre gastrointestinalkanalen andra än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning till patienter med känd Barretts esofagus bör förskrivare väga risk/nytta-balansen med alendronsyra för varje enskild patient.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård krävs) såsom esofagit, esofaguserosion och esofagussår, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur har rapporterats hos patienter under behandling med alendronsyra. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras att avsluta alendronsyrabehandlingen och uppsöka läkare om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta samt nytillkommen eller förvärrad halsbränna.

Risken för svåra esofagusbiverkningar tycks vara större hos patienter som inte tar alendronsyra på rätt sätt och/eller fortsätter att ta alendronsyra efter att de fått symtom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsinstruktioner ges till och förstås av patienten (se avsnitt 4.2). Patienterna bör informeras om att risken för esofagusproblem kan öka om instruktionerna inte följs.

Trots att någon ökad risk inte har observerats i omfattande kliniska studier, har det förekommit rapporter efter godkännande om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, vissa av dem svåra

och med komplikationer.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, vanligtvis i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som får behandling med bisfosfonater, framförallt intravenöst. Flera av dessa patienter behandlades även med cytostatika och kortikosteroider.

Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som behandlats med bisfosfonater oralt.

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

- potensen av bisfosfonaten (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.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter, om möjligt, undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tillståndet exacerberas av tandkirurgi. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken. Klinisk värdering av behandlande läkare ska styra behandlingsplanen för varje patient grundat på risk-/nyttabedömning för varje enskild patient.

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 den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. 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 bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Ben-, led- och muskelsmärter har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenheter efter marknadsföring har dessa symtom sällan varit allvarliga och/eller hämmat det dagliga livet (se 4.8). Tiden fram till symtomen uppstod varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. Efter avbruten behandling lindrades symtomen hos de flesta patienterna. Hos vissa patienter återkom symtomen då samma läkemedel eller annan bisfosfonat sattes in igen.

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 trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och vissa patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenad 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 ådragit sig en fraktur i femurskaftet. 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 individuell nytta-risk-bedömning.

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

Atypiska frakturer i andra ben

Atypiska frakturer i andra ben, såsom ulna och tibia, har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom vid atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta före den kompletta frakturen. Vid frakturer i ulna kan detta vara associerat med upprepade stressbelastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel.

Hudreaktioner

Efter marknadsföringen har det rapporterats sällsynta fall av svåra hudreaktioner, bl.a. Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Missad dos

Om patienter glömmer att ta en dos av Alensol ska de instrueras om att ta dosen (100 ml) morgonen efter att de kommit ihåg. De får inte ta två doser samma dag utan ska återgå till att ta en dos per vecka, enligt det ursprungliga schemat med den valda veckodagen.

Nedsatt njurfunktion

Alendronsyra rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där GFR är lägre än 35 ml/min (se avsnitt 4.2).

Metabolism av ben och mineral

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronsyra inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt. Hos patienter med dessa tillstånd bör serum kalcium och symtom på hypokalcemi kontrolleras under behandling med Alensol.

På grund av den positiva effekten av alendronsyra på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider och hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. Dock har det i sällsynta fall rapporterats om symtomatisk hypokalcemi, som tillfälligtvis har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerade tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och vid kalciummalabsorption). Det är därför extra viktigt att se till att patienter som använder kortikosteroider har ett tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,15 volymprocent alkohol (etanol), d.v.s. upp till 115 mg per dos, motsvarande 3 ml öl eller 1,3 ml vin per dos. Den låga halten alkohol i detta läkemedel förväntas inte ge några märkbara effekter.

Alensol innehåller färgämnet para-orange (E110), metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidigt intag är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumtillskott, antacida och vissa perorala läkemedel kommer att påverka absorptionen av alendronsyra. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av alendronsyra innan de tar något annat peroralt läkemedel (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas. Ett antal patienter i kliniska studier fick östrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) samtidigt med alendronsyra. Inga biverkningar kunde relateras till kombinationsbehandlingen.

Eftersom NSAID-användning associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iakttas vid samtidig användning med alendronat.

Specifika interaktionsstudier har inte utförts, men alendronsyra användes i kliniska studier samtidigt med ett antal andra vanligt förekommande receptbelagda läkemedel utan belägg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Alensol är endast avsett för postmenopausala kvinnor och ska därför inte användas under graviditet eller av ammande kvinnor.

Graviditet

Det finns inga eller en begränsade mängd data från användning av alendronsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronsyra givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3). Alensol skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om alendronat utsöndras i bröstmjölk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alensol skall inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de gradvis utsöndras över en period av år. Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och sålunda mängden som finns tillgänglig för utsöndring tillbaks i stora kretsloppet är direkt relaterad till dosen bisfosfonat och varaktigheten av användningen (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende fetal risk hos människa. Det finns emellertid en teoretisk risk för fosterskador, främst på skelett, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Riskpåverkan av variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling till befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alendronsyra har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan dock uppleva vissa biverkningar som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Individuella reaktioner på Alensol kan variera (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I en ettårsstudie på postmenopausala kvinnor med osteoporos var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronsyra veckotablett 70 mg en gång per vecka (n=519) och alendronsyra 10 mg/dag (n=370) likvärdiga.

I två näst intill identiskt utformade treårsstudier, med postmenopausala kvinnor (alendronsyra 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronsyra 10 mg/dag och placebo likvärdiga.

Biverkningar som rapporterades av prövarna som möjligt, troligt eller definitivt relaterade till läkemedlet presenteras nedan om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien eller hos $>1\%$ av patienterna som behandlades med alendronsyra 10 mg/dag och med en incidens högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

	ETTÅRSSTUDIEN		TREÅRSSTUDIERN	
	alendronsyra Veckotablett 70 mg (n=519)	alendronsyra 10 mg/dag (n=370) %	alendronsyra 10mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %

	%			
Magtarmkanalen				
buksmäta	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
sura uppstötningar	1,9	2,4	2,0	4,3
illamående	1,9	2,4	3,6	4,0
bukspänning	1,0	1,4	1,0	0,8
förstoppning	0,8	1,6	3,1	1,8
diarré	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagi	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulens	0,4	1,6	2,6	0,5
gastrit	0,2	1,1	0,5	1,3
magsår	0,0	1,1	0,0	0,0
esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskuloskeletala				
Muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiska				
huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännande:

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda fall), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet:

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner, bl.a. nässelutslag och angioödem

Metabolism och nutrition

Sällsynta: symtomatisk hypokalcemi, i allmänhet i samband med predisponerande tillstånd (se avsnitt 4.4.)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel†

Mindre vanliga: smakstörningar†

Ögon

Mindre vanliga: ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)

Öron och balansorgan

Vanliga: svindel†

Mycket sällsynta: osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmäta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar

Mindre vanliga: illamående, kräkning, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melen†

Sällsynta: esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinal PUB (perforationer, sår, blödningar) (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: håravfall†, klåda†

Mindre vanliga: hudutslag, erythema

Sällsynta: hudutslag med fotosensitivitet, svåra hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys†

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: muskuloskeletal smärta (i skelett, muskel eller led) † (se avsnitt 4.4.)

Vanliga: svullna leder†

Sällsynt: osteonekros i käken‡ har rapporterats hos patienter som behandlats med bisfosfonater. Majoriteten av rapporterna avser cancerpatienter, men sådana fall har också rapporterats hos patienter som behandlats för osteoporos. Osteonekros i käken är i allmänhet förknippad med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit). Diagnos av cancer, kemoterapi, strålbehandling, kortikosteroider och dålig munhygien anses också vara riskfaktorer. svår muskuloskeletal smärta (ben, muskler eller leder) (se avsnitt 4.4). Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).⊥

Ingen känd frekvens: Atypiska frakturer i andra ben.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni†, perifert ödem†

Mindre vanliga: övergående symtom som vid en akutfasreaktion (muskelsmärta, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) oftast i samband med behandlingsstart†

† Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i den aktiva kontrollgruppen respektive placebogruppen.

*Se avsnitt 4.2 och 4.4

‡ Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.

⊥Rapporterade efter godkännandet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Även om patofysiologin är oklar, visar samstämmiga data från epidemiologiska studier en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, särskilt efter tre till fem års användning. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (klassbiverkning för bisfosfonater) är dock fortsatt sällsynt.

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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och biverkningar i övre mag-tarmkanalen som t ex uppkörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ventrikelsår kan uppkomma vid oral överdosering.

Behandling

Det finns ingen specifik information tillgänglig angående behandling av överdosering med alendronsyra. Mjölk eller antacida bör ges för att binda alendronsyra. På grund av risken för esofagusirritation ska kräkning inte framkallas och patienten bör hållas kvar i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater.
ATC-kod: M05B A04

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos.

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

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronsyra 70 mg givet en gång per vecka (n = 519) och alendronsyra 10 mg dagligen (n = 370) undersöktes i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från basvärdet 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% i hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökad bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekterna av alendronsyra på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), likväl som i *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

Ökningen av bentätheten med alendronsyra 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 alendronsyra minskade andelen patienter som fick en eller flera kotfrakturer med 48% (alendronsyra 3,2% jämfört med placebo 6,2%). I den tvååriga förlängningen av dessa studier fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka, och dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen.

FIT omfattade två placebokontrollerade studier där alendronsyra 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 minst en kot(kompressions)fraktur före studiens start. I den här studien reducerade alendronsyra dagligen incidensen av ≥ 1 ny kotfraktur med 47% (alendronsyra 7,9% jämfört med placebo 15,0%). Dessutom konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1% jämfört med 2,2%, en reduktion 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 den globala populationen som uppfyllde den ovan givna definitionen av osteoporos) i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0% jämfört med placebo 2,2%, en reduktion med 56%) och i incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9% jämfört med 5,8%, en reduktion med 50%).

Laboratorievärden

I kliniska studier sågs asymtomatiska, lätta och övergående sänkningar av S-kalcium och S-fosfat hos

cirka 18 respektive 10% av patienterna som tog alendronsyra 10 mg/dag jämfört med 12 respektive 3% av dem som tog placebo. Dock var incidensen av minskningar i S-kalcium till <2,0 mmol/l och S-fosfat till <0,65 mmol/l likvärdiga i de båda grupperna.

Pediatrisk population

Alendronsyra har studerats i ett litet antal patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning av alendronsyra hos barn med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos var den orala medelbiotillgängligheten för alendronsyra hos kvinnor 0,64% vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten minskade till uppskattade 0,46% och 0,39% när alendronsyra gavs en timme eller en halvtimme före en standardiserad frukost.

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

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

Distribution

Studier på råttor visar att alendronsyra initialt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men om distributes sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state, exklusive ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av läkemedel i plasma efter terapeutiska perorala doser är för låga för analytisk detektion (<5 ng/ml). Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78%

Biotransformation

Det finns inga belägg för att alendronsyra metaboliseras hos djur eller människa

Elimination

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

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur sågs inga tecken på mättnings i upptaget i ben efter en kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser på upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig så är det troligt att, liksom hos djur, eliminationen av alendronsyra via njuren kommer att minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför kan en något högre ackumulering av alendronsyra i ben förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på honråttor har visat att

behandling med alendronsyra under dräktighet förknippades med dystoki 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi (E415),
Natriumcyklamat (E952),
Sukralos (E955),
Para-orange (E110),
Metylparahydroxibensoat (E218),
Propylparahydroxibensoat (E216)
Apelsinsmakämne som innehåller etanol och butylhydroxianisol
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PET-flaska (polyetentereftalat) med säkerhetsförseglad förslutning med liner av polyeten med låg-densitet i förpackningsstorlekar om 1, 2, 4 eller 12 flaskor. Varje flaska innehåller 100 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66600

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-01-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-18