

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alensol 70 mg mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 100 ml enkeltdose inneholder natriumalendronatrihydrat tilsvarende 70 mg alendronsyre.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver dose (100 ml) inneholder 80 mg metylparahydroksybenzoat (E218), 20 mg propylparahydroksybenzoat (E216), 6 mg paraoransje (E110) og opp til 115 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Oransjefarget opaliserende oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Alensol er indisert til voksne for behandling av postmenopausal osteoporose.

Alendronsyre reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Oral bruk.

Den anbefalte dosen er én 70 mg enkeltdose (100 ml) en gang i uken.

Den optimale varigheten av behandlingen av osteoporose med bisfosfonat er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes regelmessig basert på individuell nytte/risikovurdering av Alensol, spesielt dersom behandlingen har vart i 5 år eller mer.

Administrasjonsmåte

For å sikre tilstrekkelig absorpsjon av alendronsyre:

Alensol må svelges kun med vann minst 30 minutter før dagens første inntak av mat, drikke eller legemidler. Andre drikkevarer (inkludert mineralvann), mat og enkelte legemidler kan redusere absorpsjonen av alendronsyre (se pkt. 4.5).

For å lette transporten til magen og dermed redusere muligheten for lokale og øsofagale irritasjoner/bivirkninger (se pkt 4.4):

- Pasientene bør ikke legge seg ned før etter inntak av dagens første måltid hvilket bør være minst 30 minuttene etter at de har tatt Alensol
- Pasienter bør ikke legge seg ned i minst 30 minutter etter å ha tatt Alensol
- Alensol skal tas om morgenen (når man står opp) som en enkeltdose på 100 ml (hele flaskeinnholdet) etterfulgt av minst 30 ml rent vann fra springen. Mer vann fra springen kan drikkes etter det.
- Alensol bør ikke tas ved sengetid eller før man står opp.

Eldre

Kliniske studier avdekket ingen aldersrelatert forskjell på effekt- eller sikkerhetsprofilen til alendronsyre. Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering for eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med kreatinin clearance større enn 35 ml/min. Alendronsyre anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatinin clearance er lavere enn 35 ml/min, på grunn av manglende erfaring.

Pediatrik populasjon

Alendronsyre skal ikke brukes hos barn under 18 år da sikkerhet og effekt hos barn med osteoporose ikke er fastslått (se pkt. 5.1)

Alendronsyre har ikke blitt undersøkt ved behandling av glukokortikoidindusert osteoporose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Abnormiteter i spiserøret og andre faktorer som kan forsinke øsofagal tømming, som for eksempel striktur eller akalasi.
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 30 minutter.
- Hypokalsemi.
- Pasienter som har problemer med å svelge væske
- Pasienter med risiko for aspirasjon
- Se pkt. 4.4 «Advarsler og forsiktighetsregler»

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger fra øvre del av gastrointestinaltraktus

Alensol kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnen i øvre del av gastrointestinaltraktus. Fordi det er fare for forverring av grunnsykdommen, bør det utvises forsiktighet når Alensol blir gitt til pasienter med aktive øvre gastrointestinale problemer, som for eksempel dysfagi, øsofagale lidelser, gastritt, duodenitt, ulcera, eller med nylig (innenfor siste år) alvorlig gastrointestinal sykdom som peptisk ulcer eller aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltrakt enn pyloroplasti (se pkt. 4.3). Ved forskrivning til pasienter med kjent Barretts øsofagus bør nytte og potensiell risiko knyttet til alendronsyre vurderes individuelt.

Det er rapportert om øsofagale reaksjoner blant pasienter som tar alendronsyre (enkelte ganger alvorlige og som krever sykehusinnleggelse). Eksempler på dette er øsofagitt, øsofagale ulcera og erosjoner, i sjeldne tilfeller etterfulgt av øsofagal striktur. Leger bør derfor være oppmerksomme på ethvert tegn eller symptom som kan indikere en eventuell øsofagal reaksjon, og pasientene bør få beskjed om å slutte å ta alendronsyre og oppsøke lege hvis de får symptomer på øsofagale irritasjoner som dysfagi, smerte ved svelging eller retrosternale smerter samt ny eller forverret halsbrann.

Risikoen for alvorlige øsofagale bivirkninger synes å være større for pasienter som ikke tar alendronsyre som forskrevet og/eller som fortsetter å ta alendronsyre etter at de har fått symptomer som kan tyde på øsofagal irritasjon. Det er svært viktig at pasientene både får og forstår alle doseringsanvisningene (se pkt. 4.2 «Dosering og administrasjonsmåte»). Pasientene bør informeres om at hvis ikke anvisningene følges, kan det medføre øsofagale problemer.

Omfattende kliniske studier viste ingen økt risiko, men det har kommet noen få rapporter om gastriske og duodenale ulcera (etter markedsføring). Noen av disse var alvorlige og medførte komplikasjoner.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven, som generelt ses i sammenheng med tannekstraksjon og/eller lokale infeksjoner (inkludert osteomyelitt), er rapportert hos kreftpasienter som får behandling som primært inneholder intravenøst administrerte bisfosfonater. Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi

og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven er også rapportert hos osteoporosepasienter som får orale bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør overveies når et individs risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven skal vurderes:

- bisfosfonatets potens (høyest for zoledronsyre), administrasjonsmåte (se over) og kumulativ dose
- kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking
- tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannprosedyrer og dårlig tilpassede tannproteser.

En tannundersøkelse med egnet preventiv tannlegebehandling bør vurderes før behandling med orale bisfosfonater hos pasienter med dårlig dentalstatus.

Dersom det er mulig, bør disse pasientene unngå invasive tannprosedyrer mens de behandles med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Det er ikke kjent om pasienter med behov for tannoperasjon får redusert risiko for osteonekrose i kjeven dersom de avslutter behandlingen med bisfosfonater. Behandlingsplanen til hver enkelt pasient bør følge den behandlende leges kliniske vurdering, som er basert på individuell nytte/risiko.

Under bisfosfonatbehandling bør alle pasienter oppmuntres til å opprettholde god munnhygiene, gå til jevnlig tannundersøkelser og å rapportere alle symptomer fra munnen, for eksempel løsning av tenner, smerte eller opphovning.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer slik som smerte eller væske fra øret eller kroniske infeksjoner i øret.

Muskel-/skjelettsmerter

Ben-, ledd- og/eller muskelsmerter er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Erfaring etter markedsføring viser at disse symptomene sjelden er alvorlige og/eller fører til redusert arbeidsevne (se pkt. 4.8). Tiden før symptomene inntreffer, varierer fra en dag til flere måneder etter oppstart av behandlingen. Symptomene forsvant hos de fleste pasientene etter seponering. En undergruppe fikk tilbakefall ved nytt inntak av samme legemiddel eller et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og diafysefrakturer i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet, fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntreffer etter lite eller intet forutgående traume. Noen pasienter opplever smerte i lår eller lyske, ofte forbundet med bildediagnostiske kjennetegn på stressfraktur i uker til måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsfraktur. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har pådratt seg fraktur i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling bør overveies hos pasienter med mistanke om atypisk fraktur i lårbeinet inntil det foreligger en evaluering av pasienten, basert på individuell vurdering av nytte/risiko.

Pasienten skal oppfordres til å rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandling, og alle pasienter med slike symptomer bør evalueres med tanke på ufullstendig lårbeinsfraktur.

Atypiske brudd på andre bein

Atypiske frakturer på andre bein, som ulna og tibia, er også rapportert hos pasienter som får langtidsbehandling. Som med atypiske lårbensfrakturer, oppstår disse frakturene etter minimale eller ingen traumer. Noen pasienter opplever prodromal smerte før de får et fullstendig brudd. Ved ulnafraktur kan dette være assosiert med gjentatt stressbelastning forbundet med langvarig bruk av hjelpemidler til å gå.

Hudreaksjoner

Ved erfaringer etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om hudreaksjoner som omfatter Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Glemt dose

Pasientene må få beskjed om at hvis de glemmer å ta en dose med Alensol, bør de ta en enkelt enhetsdose (100 ml) morgenen etter at de husker det. De bør ikke ta to doser på samme dag, men bør gå tilbake til å ta én enhetsdose en gang i uken, som opprinnelig planlagt på den valgte dagen.

Nedsatt nyrefunksjon

Alendronsyre anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatinin clearance er lavere enn 35 ml/min (se pkt. 4.2).

Bein- og mineralmetabolisme

Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel og alderdom bør tas i betraktning.

Hypokalsemi må korrigeres før man begynner behandlingen med alendronsyre (se pkt. 4.3). Andre sykdommer som påvirker mineralmetabolismen (som for eksempel mangel på D-vitamin og hypoparathyroidisme), bør også bli effektivt behandlet før man starter behandling med dette legemiddelet. Hos pasienter med slike sykdommer bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi følges nøye opp under behandlingen med Alensol.

Fordi alendronsyre har positiv effekt på økningen av beinmineraler kan det forekomme reduksjoner i serumkalsium og fosfat, spesielt hos pasienter som tar glukokortikoider og som har redusert kalsiumabsorpsjon. Reduksjonene er vanligvis små og asymptomatiske. Det har imidlertid blitt rapportert sjeldne tilfeller av symptomatisk hypokalsemi, som av og til har vært alvorlig og som oftest hos pasienter med predisponerte sykdommer (f.eks. hypoparathyroidisme, mangel på D-vitamin og kalsium malabsorpsjon).

Det er spesielt viktig å sikre et tilstrekkelig inntak av D-vitamin og kalsium for pasienter som tar glukokortikoider.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,15 % volum etanol (alkohol), det vil si opptil 115 mg per dose, tilsvarende 3 ml øl eller 1,3 ml vin per dose. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Alensol inneholder fargestoffet paraoransje (E110), metylparahydroksibenzoat (E218) og propylparahydroksibenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er sannsynlig at mat og drikke (inklusive mineralvann), kalsiumtilskudd, antacida og enkelte perorale legemidler kan påvirke absorpsjonen av alendronsyre hvis de blir tatt samtidig. Derfor må pasientene vente minst 30 minutter etter at de har tatt alendronsyre før de tar noen andre perorale legemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Andre klinisk signifikante interaksjoner med legemidler er ikke forventet. Under de kliniske undersøkelsene fikk flere pasienter østrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) mens de tok alendronsyre. Det ble ikke meldt om noen bivirkninger som kunne settes i sammenheng med det samtidige inntaket av dette.

Siden bruk av NSAIDs er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen med alendronsyre.

Selv om det ikke ble utført spesifikke interaksjonsstudier, ble alendronsyre brukt samtidig med en rekke vanlige legemidler uten at det ble bevist noen klinisk skadelige interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Alensol er bare beregnet for bruk av kvinner etter overgangsalderen og bør derfor ikke brukes under graviditet eller under amming.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset informasjon om bruk av alendronsyre hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronsyre gitt til drektige rotter forårsaket dystoki relatert til hypokalsemi (se pkt. 5.3). Alensol bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om alendronsyre går over i morsmelk. En risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes. Alendronsyre bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Bisfosfonater blir tatt opp i beinsubstansen hvorfra de gradvis frigis over en periode på flere år. Mengden bisfosfonat som tas opp i bein hos voksne, og herav mengden som er tilgjengelig for frigivning tilbake til det store kretsløpet, er direkte relatert til dosen og varigheten av bisfosfonatbruken (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen informasjon vedrørende risiko for det menneskelig foster. Det er imidlertid en teoretisk risiko for fosterskade, hovedsakelig på skjelettet, dersom en kvinne blir gravid etter å ha fullført en kur med bisfosfonatbehandling. Påvirkningen av variabler som tid fra opphør av bisfosfonatbehandling til befruktning, det særskilt brukte bisfosfonatet og administrasjonsmåten (intravenøs versus oral) på risikoen, har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alensol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er midlertid rapportert visse bivirkninger med alendronsyre som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner hos enkelte pasienter. Individuelle reaksjoner på alendronsyre kan variere (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

I en ettårig studie hos postmenopausale kvinner med osteoporose var de generelle sikkerhetsprofilene like for alendronsyre 70 mg ukentlig (n=519) og alendronsyre 10 mg daglig (n=370).

I to praktisk talt identiske treårige studier hos postmenopausale kvinner (alendronsyre 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de generelle sikkerhetsprofilene for alendronsyre 10 mg daglig og placebo like.

I tabellen nedenfor presenteres bivirkninger som ble rapportert av studielegene som muligens, sannsynligvis eller definitivt legemiddelrelaterte og som forekom hos $\geq 1\%$ i en av behandlingsgruppene i den ettårige studien eller hos $\geq 1\%$ av pasientene som ble behandlet med alendronsyre 10 mg daglig og med større forekomst enn blant pasientene som fikk placebo i de treårige studiene:

	<i>Ettårig studie</i>		<i>Treårige studier</i>	
	<i>Alendronsyre 70 mg en gang ukentlig (n = 519) %</i>	<i>Alendronsyre 10 mg daglig (n = 370) %</i>	<i>alendronsyre 10 mg daglig (n = 196) %</i>	<i>Placebo (n = 397) %</i>
<i>Gastrointestinale</i>				
Magesmerter	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5

Sure oppstøt	1,9	2,4	2,0	4,3
Kvalme	1,9	2,4	3,6	4,0
Oppblåst mage	1,0	1,4	1,0	0,8
Forstoppelse	0,8	1,6	3,1	1,8
Diaré	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
Gastritt	0,2	1,1	0,5	1,3
Gastrisk ulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
Øsofagal ulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskel/skjelett</i>				
Smerter i muskler/skjelettet (knokkel, muskel eller ledd)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampe	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologiske</i>				
Hodepine	0,4	0,3	2,6	1,5

Det har også blitt rapportert om følgende bivirkninger i kliniske studier og/eller etter at produktet kom på markedet:

Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: hypersensitivetsreaksjoner inkludert urtikaria og angioødem

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: symptomatisk hypokalsemi, ofte i sammenheng med predisponerende tilstander (se pkt.4.4)

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, svimmelhet†

Mindre vanlige: dysgeusi†

Øyesykdommer

Mindre vanlige: inflammasjoner i øyet (uveitt, skleritt, episkleritt)

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: vertigo†

Svært sjeldne: osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: magesmerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagal ulcus*, dysfagi*, oppblåst mage, sure oppstøt.

Mindre vanlige: kvalme, brekninger, gastritt, øsofagitt*, øsofagale erosjoner*, melena†

Sjeldne: øsofagal striktur*, orofaryngal ulcerasjon*, øvre gastrointestinale PUBs (perforasjon, ulcus, blødning) (se pkt.4.4)

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: alopesi†, pruritus†

Mindre vanlige: utslett, erytem

Sjeldne: utslett med lysømfintlighet, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse‡

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: smerter i muskler/skjelett (knokkel, muskel eller ledd), smerter† (se pkt.4.4)

Vanlige: hevelser i ledd‡

Sjeldne: osteonekrose i kjeven‡ er rapportert hos pasienter behandlet med bisfosfonater. Flertallet av meldingene gjelder kreftpasienter, men slike tilfeller er også rapportert hos pasienter behandlet for osteoporose. Osteonekrose i kjeven er generelt assosiert med tanntrekking og / eller lokal infeksjon (inkludert osteomyelitt). Diagnose av kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider og dårlig munnhygiene anses også som risikofaktorer; alvorlige muskel- og skjelettsmerter (skjelett, muskler eller ledd) (se pkt. 4.4).

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet (klassebivirkning for bisfosfonater).

⊥

Ikke kjent: atypisk frakturer i andre ben

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: asteni†, perifert ødem†

Mindre vanlige: forbigående symptomer som en respons i en akutt fase (myalgi, utilpasshet og sjelden feber), typisk i forbindelse med behandlingsstart†

†Hyppigheten i kliniske studier var den samme i legemiddel- og placebogruppen. *Se pkt. 4.2 og 4.4

‡Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåking etter markedsføring. Frekvenskategorien sjelden er estimert på grunnlag av relevante kliniske studier.

⊥Identifisert i erfaringer etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Atypiske subtrokantære og diafyseale lårbensfrakturer

Selv om patofysiologien er usikker, tyder konsistent evidens fra epidemiologiske studier på en økt risiko for atypiske subtrokantære og diafyseale lårbensbrudd med langvarig bisfosfonatbehandling for postmenopausal osteoporose, spesielt etter tre til fem års bruk. Den absolutte risikoen for atypiske subtrokantære og diafysiske lårbensbrudd (klassebivirkning av bifosfonater) er fortsatt sjelden.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til

Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Hypokalsemi, hypofosfatemi og øvre gastrointestinale bivirkninger, som for eksempel urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcus, kan være et resultat av peroral overdose.

Håndtering

Ingen spesifikk informasjon om behandling av overdose med alendronsyre er tilgjengelig. Melk eller antacida bør gis for å binde alendronsyre. På grunn av risikoen for øsofagal irritasjon bør ikke brekninger fremkalles, og pasienten bør bli stående helt oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bisfosfonat, til behandling av beinsykdom, ATC-kode: M05B A04

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Alensol, alendronsyre (som natriumalendronattrihydrat) er et bisfosfonat som hemmer osteoklastisk beinresorpsjon uten noen direkte virkning på beindannelsen. Prekliniske studier har vist at alendronsyres foretrukkede lokalisasjon er steder med aktiv resorpsjon. Osteoklastaktiviteten hemmes, men rekruttering eller binding av osteoklastene påvirkes ikke. Bein som dannes under behandling med alendronsyre, er av vanlig kvalitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Treatment of post-menopausal osteoporosis.

Osteoporose er definert som BMD i rygg eller hofte på 2,5 SD under gjennomsnittsverdien til en normal ung populasjon eller som et tidligere brudd, uavhengig av BMD.

Den terapeutiske ekvivalensen til alendronsyre 70 mg en gang ukentlig (n=519) og alendronsyre 10 mg daglig (n=370) ble vist i en ettårig multisenter-studie hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Den gjennomsnittlige økningen i lumbal beinmineralitet etter ett år var 5,1% (95% KI: 4,8, 5,4%) i gruppen som tok 70 mg en gang i uken, og 5,4% (95% KI: 5,0, 5,8%) i gruppen som tok 10 mg daglig. Den gjennomsnittlige økningen i beinmineralitet i gruppen som tok 70 mg en gang i uken og gruppen som tok 10 mg daglig, var i lårhalsen henholdsvis 2,3% og 2,9% og i hele hoften henholdsvis 2,9% og 3,1%. De to behandlingsgruppene var også like med henblikk på økningen i beinmineralitet andre steder i skjelettet.

Virkingen av alendronsyre på beinmassen og bruddforekomster hos postmenopausale kvinner ble undersøkt i to identiske tidlige studier (n=994) samt i FIT-studien (Fracture Intervention Trial) (FIT: n=6459).

I de tidlige effektstudiene var økningen av den gjennomsnittlige beinmassen (BMD) med alendronsyre 10 mg daglig i forhold til placebo etter tre år på 8,8%, 5,9% og 7,8% i henholdsvis ryggstøyle, lårhals og trokanter. Total beinmineralitet økte også betydelig. Andelen pasienter behandlet med alendronsyre og som opplevde ett eller flere virvelbrudd, ble redusert med 48 % sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (alendronsyre 3,2% vs placebo 6,2%). I den toårige forlengelsen av disse studiene fortsatte beinmineraliteten i ryggstøylen og trokanter å øke, og beinmineraliteten i lårhalsen og den totale beinmineraliteten ble opprettholdt.

FIT-studien besto av to placebo-kontrollerte studier der alendronsyre ble brukt daglig (5 mg daglig i to år og 10 mg daglig i enten ett eller to tilleggsår):

- FIT 1: En treårig studie hos 2027 pasienter som hadde hatt minst ett virvelbrudd (kompresjonsfraktur) før studiestart. I denne studien reduserte alendronsyre en gang daglig forekomsten av ≥ 1 nye vertebrale brudd med 47% (alendronsyre 7,9% vs. placebo 15,0%). I tillegg ble det funnet en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av hoftebrudd (1,1% vs. 2,2%, en reduksjon på 51%).
- FIT 2: En fireårig studie hos 4432 pasienter med lav beinmasse, men uten virvelbrudd før studiestart. I denne studien så man en signifikant forskjell i analysen av subgruppen kvinner med osteoporose (37% av den globale populasjonen som svarer til ovennevnte definisjon av osteoporose) med hensyn til forekomsten av hoftebrudd (alendronsyre 1,0% vs. 2,2%, en reduksjon på 56%) og ≥ 1 nye vertebrale brudd (2,9% vs. 5,8%, en reduksjon på 50 %).

Laboratorieverdier

I kliniske studier ble asymptomatiske, milde og forbigående reduksjoner i serumkalsium og fosfat observert hos henholdsvis 18% og 10% av pasientene som tok alendronsyre 10 mg daglig, mot cirka 12% og 3% av de som tok placebo. Forekomsten av reduksjoner i serumkalsium til $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) og serumfosfat til $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) var imidlertid lik i de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon

Bruk av alendronsyre er undersøkt hos et lite antall pasienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er utilstrekkelige til å støtte bruk hos barn med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I forhold til en intravenøs referansedose var den gjennomsnittlige perorale biotilgjengeligheten av alendronsyre for kvinner 0,64% for doser fra 5 til 70 mg når legemidlet ble administrert etter en natts faste og to timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten ble redusert til 0,46% og 0,39% når alendronsyre ble administrert en time eller en halvtime før standardisert frokost. I osteoporosestudier var alendronsyre effektiv ved administrasjon minst 30 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke.

Biotilgjengeligheten var minimal når alendronsyre ble administrert enten samtidig med eller opptil to timer etter en standardisert frokost. Administrasjon av alendronsyre samtidig med inntak av kaffe eller appelsinjuice reduserte biotilgjengeligheten med ca. 60%.

Hos friske frivillige førte ikke peroral prednison (20 mg tre ganger daglig i fem dager) til endring i peroral biotilgjengelighet av alendronsyre av klinisk betydning (en gjennomsnittlig økning fra 20% til 44%).

Distribusjon

Studier av rotter viser at alendronsyre distribueres forbigående til bløtvev etter 1 mg/kg intravenøs administrasjon, men blir deretter raskt redistribuert til bein eller utskilt i urinen. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet i steady-state, utenom bein, er minst 28 liter for mennesker. Konsentrasjoner av medikamentet i plasma etter terapeutiske perorale doseringer er for lave for analytisk påvisning (< 5 ng/ml). Plasmaproteinbinding hos mennesker er ca. 78%.

Biotransformasjon

Det er ikke vist at alendronsyre metaboliseres hos dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av [¹⁴C] alendronsyre ble ca. 50% av radioaktiviteten utskilt i urinen innen 72 timer, og lite eller ingen radioaktivitet ble gjenfunnet i fæces. Etter en enkelt 10 mg intravenøs dose var renal clearance av alendronsyre 71 ml/min, og systemisk clearance oversteg ikke 200 ml/min. Plasmakonsentrasjoner falt med mer enn 95% innen seks timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid hos mennesker er beregnet å være mer enn ti år, noe som reflekterer frigjøring av alendronsyre fra skjelettet. Alendronsyre blir ikke utskilt gjennom transportsystemene for syre og base i nyrene hos rotter, og dermed regner man ikke med at det forstyrrer utskillelsen av andre legemidler i disse systemene hos mennesker.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at medikament som ikke avleires i bein, raskt utskilles i urinen. Det ble ikke funnet bevis på metning av beinopptaket etter kronisk dosering med kumulative intravenøse doser opptil 35 mg/kg hos dyr. Selv om ingen klinisk informasjon er tilgjengelig, er det sannsynlig, slik som hos dyr, at eliminasjonen av alendronsyre via nyrene vil bli redusert hos pasienter med svekket nyrefunksjon. Derfor kan det forventes større akkumulering av alendronsyre i bein hos pasienter med svekket nyrefunksjon (se pkt. 4.2 «Dosering og administrasjonsmåte»).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier hos rotter har vist at behandling med alendronsyre under graviditeten var forbundet med dystoki, som var relatert til hypokalsemi, hos hunner under fødselen. I studier hvor rotter ble gitt høye doser ble det sett en øket forekomst av ufullstendig ossifikasjon hos fostere. Relevansen i forhold til mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Xantangummi (E415),
Natriumcyklamat (E952),
Sukralose (E955),
Paraoransje (E110),
Metylparahydroksybenzoat (E218),
Propylparahydroksybenzoat (E216),
Appelsinsmak som inneholder etanol og butylhydroksyanisol,
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar flaske av polyetylentereftalat (PET) med forseglet lukking utstyrt med lav-densitets polyetylenliner i pakningsstørrelser på 1, 2, 4 eller 12 flasker. Hver flaske inneholder 100 ml mikstur.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kun for engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16340

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. februar 2025

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

22.01.2026