

8. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aclonia, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29940

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aclonia

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

70 mg/2.800 IE

Hver tablet indeholder 70 mg alendronsyre som natriumtrihydrat, og 70 mikrogram (2.800 IE) cholecalciferol (D3-vitamin).

70 mg/5.600 IE

Hver tablet indeholder 70 mg alendronsyre som natriumtrihydrat, og 140 mikrogram (5.600 IE) cholecalciferol (D3-vitamin).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 70 mg/2.800 IE tablet indeholder op til 90 mg lactose og 13,7 mg saccharose.

Hver 70 mg/5.600 IE tablet indeholder op til 64 mg lactose og 27,5 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

70 mg/2.800 IE

Aflang, hvid til hvidlig, bikonveks tablet, plettet, indgraveret med 2800 på den ene side, 12,3 ± 0,2 mm i længden og 6,5 ± 0,2 mm i bredden.

70 mg/5.600 IE

Modificeret rektangulær, hvid til hvidlig tablet, plettet, indgraveret med 5600 på den ene side, 11,4 ± 0,2 mm i længden og 7,2 ± 0,2 mm i bredden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

70 mg/2.800 IE

Til behandling af postmenopausal osteoporose hos kvinder med risiko for D-vitaminmangel. Aclonia reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

70 mg/5.600 IE

Til behandling af postmenopausal osteoporose hos kvinder med risiko for D-vitaminmangel og som ikke modtager D-vitamin tilskud.

Aclonia reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Den anbefalede dosis er en tablet en gang ugentlig.

Patienterne bør informeres om, at hvis de glemmer at tage en Aclonia tablet, skal de tage den morgenen efter, de er kommet i tanke herom. De må ikke tage 2 tabletter samme dag, men skal fortsætte med at tage 1 tablet 1 gang ugentlig på den oprindeligt valgte ugedag.

På grund af sygdomsprocessen ved osteoporose er Aclonia beregnet til langtidsbehandling.

Den optimale varighed af bisphosphonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af Aclonia for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

70 mg/2.800 IE

Patienterne skal have supplerende calcium, hvis indtagelsen fra kosten ikke er tilstrækkelig (se pkt. 4.4). Yderligere tilskud af D-vitamin bør overvejes på individuel basis, idet der tages hensyn til indtagelsen af D-vitamin fra vitaminer og kosttilskud. Ækvivalensen mellem indtagelse af 2.800 IE D3-vitamin ugentlig i Aclonia og daglig dosering af D-vitamin 400 IE er ikke undersøgt.

70 mg/5.600 IE

Ækvivalensen mellem indtagelse af 5.600 IE D3-vitamin ugentlig i Aclonia og daglig dosering af D-vitamin 800 IE er ikke undersøgt.

Ældre patienter

Der er i kliniske forsøg ikke vist aldersrelateret forskel i alendronats virkning eller sikkerhedsprofil.

Dosisjustering er derfor ikke nødvendig til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

På grund af manglende erfaring bør Aclonia ikke gives til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor kreatinin-clearance er <35 ml/min. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med kreatinin-clearance >35 ml/min.

Pædiatrisk population

Aclonia sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Aclonia bør

ikke anvendes til børn under 18 år, da der ikke foreligger data vedrørende kombinationen af alendronsyre/cholecalciferol. De foreliggende data for alendronsyre hos den pædiatriske population er beskrevet i pkt. 5.1.

**Administration**

Oral anvendelse.

For at sikre tilstrækkelig absorption af alendronat

Aclonia skal tages sammen med almindeligt postevand (ikke mineralvand) mindst 30 minutter før indtagelse af dagens første måltid, drikkevarer eller lægemidler (inklusive antacida, calciumtilskud og vitaminer). Andre drikkevarer (inklusive mineralvand), mad samt visse lægemidler kan nedsætte absorptionen af alendronat (se pkt. 4.5 og 4.8).

Følgende instruktioner skal følges nøjagtigt for at minimere risikoen for øsofagusirritation og relaterede bivirkninger (se pkt. 4.4)

• Aclonia skal tages, efter patienten er stået op, og skal tages sammen med et helt glas postevand (mindst 200 ml).

• Patienten skal sluge Aclonia tabletten hel. Patienten må ikke knuse eller tygge tabletten

eller lade tabletten opløse i munden på grund af risiko for orofaryngeale ulcerationer.

• Patienten må ikke ligge ned de første 30 minutter efter indtagelse af Aclonia og før

dagens første måltid er indtaget.

• Aclonia må ikke tages ved sengetid eller før patienten er stået op om morgenen.

**4.3 Kontraindikationer**

• Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

• Øsofagusabnormaliteter og andre faktorer, som forsinker øsofagustømning, såsom striktur eller akalasi.

• Manglende evne til at stå eller sidde oprejst i mindst 30 minutter.

• Hypokalcæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alendronat

*Øvre gastrointestinale bivirkninger*

Alendronat kan forårsage lokal irritation af slimhinderne i den øvre del af gastrointestinal­kanalen. På grund af risiko for forværring af den tilgrundliggende sygdom, skal der udvises forsigtighed, når alendronat gives til patienter med aktive, øvre gastrointestinale problemer, såsom dysphagi, øsofagussygdom, gastritis, duodenitis, ulcera eller alvorlig gastrointestinal sygdom, såsom peptisk ulcus (inden for det seneste år), aktiv gastrointestinal blødning, eller til patienter, der har fået foretaget kirurgiske indgreb i øvre gastrointestinalkanal ud over pyloroplastik (se pkt. 4.3). Hos patienter med kendt Barretts øsofagus bør receptudskriveren overveje fordele og mulige risici ved alendronat individuelt hos patienten.

Der er rapporteret om øsofageale reaktioner (nogle gange alvorlige og indlæggelseskrævende), såsom øsofagitis, øsofageale ulcera samt øsofaguserosioner, i sjældne tilfælde efterfulgt af øsofagusstriktur, hos patienter i behandling med alendronat. Lægen skal derfor være opmærksom på alle tegn og symptomer, der kan indikere mulige øsofageale reaktioner, og patienterne skal instrueres om at seponere behandlingen med alendronat og søge læge, hvis de udvikler symptomer på øsofageal irritation, såsom dysphagi, synkesmerter, retrosternale smerter eller ny/forværret halsbrand (se pkt. 4.8).

Risikoen for alvorlige, øsofageale bivirkninger synes større hos patienter, der ikke tager alendronat som foreskrevet, og/eller som fortsætter med at tage alendronat efter at have udviklet symptomer, der tyder på øsofageal irritation. Det er meget vigtigt, at patienterne modtager, og forstår, fuldstændig information om dosering (se pkt. 4.2). Patienterne skal informeres om, at risikoen for øsofagusproblemer kan øges, hvis disse instruktioner ikke følges.

Selvom der i omfattende kliniske undersøgelser ikke er observeret øget risiko for ulcus ventriculi og ulcus duodeni, har der (efter markedsføring) været sjældne rapporter herom, i nogle tilfælde var disse alvorlige og med komplikationer (se pkt. 4.8).

*Osteonekrose i kæben*

Kæbeosteonekrose, som normalt er associeret med tandudtrækning og/eller lokal infektion (inklusive osteomyelitis), er rapporteret hos cancerpatienter, som modtager behandlings­regimer, inklusive primært intravenøst administrerede bisphosphonater. Mange af disse patienter fik også kemoterapi og kortikosteroider. Kæbeosteonekrose er også rapporteret hos patienter med osteoporose, der får orale bisphosphonater.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når den enkelte patients risiko for udvikling af osteonekrose i kæben vurderes:

• Potensen af bisphosphonat (højest for zoledronsyre), administrationsvej (se ovenfor) og kumulativ dosis

• Cancer, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehæmmere, rygning

• Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, sygdom i parodontiet, invasive dentale indgreb og dårlig tilpasning af tandproteser.

En undersøgelse af tænderne med hensigtsmæssig præventiv tandlægebehandling bør overvejes før behandling med bisphosphonater hos patienter med dårlig tandstatus.

Mens de er i behandling, bør disse patienter om muligt undgå invasive dentale indgreb. Hos patienter, der udvikler kæbeosteonekrose under behandling med bisphosphonat, kan dental kirurgi forværre tilstanden. For patienter, hvor dentale indgreb er nødvendige, findes der ingen tilgængelige data, der viser, om seponering af behandling med bisphosphonat reducerer risikoen for kæbeosteonekrose.

Den behandlende læges kliniske vurdering bør være vejledende for den enkelte patients behandlingsplan og være baseret på individuel benefit/risk-vurdering.

Under behandling med bisphosphonat bør patienten opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, rutinemæssigt gå til tandlæge og rapportere alle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse.

*Osteonekrose af øregangen*

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisphosphonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisphosphonater, og som udviser øresymptomer såsom øresmerter eller udflåd fra øret eller kroniske infektioner i øret.

*Knogle-, led- og muskelsmerter*

Knogle-, led- og/eller muskelsmerter er rapporteret hos patienter, der tager bisphosphonater. I henhold til erfaring efter markedsføring har disse symptomer sjældent været alvorlige og/eller invaliderende (se pkt. 4.8). Tiden til symptomdebut varierede fra en dag til adskillige måneder efter behandlingsstart.

De fleste patienter oplevede symptomlindring efter seponering af behandlingen. For en undergruppe genopstod symptomerne, da de igen fik det samme lægemiddel eller andet bisphosphonat.

*Atypiske frakturer på femur*

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisphosphonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblikke frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisphosphonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisphosphonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

*Nedsat nyrefunktion*

Aclonia anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor kreatinin-clearance er

<35 ml/min (se pkt. 4.2).

*Knogle- og mineralmetabolisme*

Andre årsager til osteoporose end østrogenmangel og aldring bør overvejes.

Hypokalcæmi skal korrigeres før behandling med Aclonia indledes (se pkt. 4.3). Andre lidelser, som påvirker mineralmetabolismen (såsom D-vitaminmangel og hypoparathyroi­disme), skal også behandles effektivt, før behandling med Aclonia initieres. Indholdet af D-vitamin i Aclonia er ikke velegnet til opretning af D-vitaminmangel. Hos patienter med disse lidelser bør serumcalcium og symptomer på hypokalcæmi monitoreres under behandling med Aclonia.

På grund af alendronats positive virkning på øgning i knoglemineraltætheden, kan der opstå fald i serumcalcium og serumphosphat, især hos patienter, der tager glukokortikoider, da calciumabsorptionen kan være nedsat. Nedgangen er som regel lille og ikke symptomatisk. Der har dog været sjældne rapporter om symptomatisk hypokalcæmi, som nogle gange har været alvorligt, og som ofte er forekommet hos patienter med prædisponering (f.eks. hypoparatyroidisme, D-vitaminmangel og calciummalabsorption) (se pkt. 4.8).

Cholecalciferol

D3-vitamin kan øge sværhedsgraden af hyperkalcæmi og/eller hyperkalciuri, når det gives til patienter med sygdomme, der er forbundet med ureguleret overproduktion af calcitriol (f.eks. leukæmi, lymphoma, sarcoidosis). Urin og serumcalcium bør monitoreres hos disse patienter.

Patienter med malabsorption kan måske ikke optage tilstrækkeligt D3-vitamin.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og saccharose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel, glucose/galactose malabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Alendronat

Ved samtidig administration kan mad og drikkevarer (inklusive mineralvand), calciumtilskud, antacida samt visse peroralt administrerede lægemidler påvirke absorptionen af alendronat. Patienten skal derfor vente mindst 30 minutter efter indtag af alendronat, før der indtages andre perorale lægemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da anvendelse af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) er forbundet med gastrointestinal irritation, bør forsigtighed udvises ved samtidig brug af alendronat.

Cholecalciferol

Olestra, mineralske olier, orlistat og galdesyremidler (colestyramin, colestipol) kan svække optagelsen af D-vitamin. Antiepileptika, cimetidin og thiazider kan øge katabolismen af D-vitamin. Yderligere D-vitamintilskud kan overvejes på individuel basis.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Bisphosphonater inkorporeres i knoglematrix, hvorfra de gradvist frigives over en årelang periode.

Mængden af bisphosphonat, der inkorporeres i knoglerne hos voksne, og dermed den mængde, der er tilgængelig for frigivelse tilbage til systemisk cirkulation, er direkte relateret til dosis og varigheden af bisphosphonatbehandlingen (se pkt. 5.2). Der er ingen data vedrørende føtal risiko hos mennesker. Der er dog en teoretisk risiko for fosterskader, fortrinsvis af knoglemæssig karakter, hvis en kvinde bliver gravid efter afsluttet behandlingsforløb med bisphosphonat. Der er ikke undersøgt, om variabler, såsom tiden fra seponering af behandling med bisphosphonat til undfangelse, den specifikke type bisphosphonat samt indgivelsesmåde (intravenøs versus oral), har indflydelse på risikoen.

Aclonia er kun beregnet til anvendelse hos postmenopausale kvinder, og bør derfor ikke anvendes under graviditet eller af ammende kvinder.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra brug af alendronat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. Alendronat givet til gravide rotter forårsagede dystocia relateret til hypokalcæmi (se pkt. 5.3). Dyreforsøg har vist hyperkalcæmi og toksicitet i forbindelse med reproduktion ved høje doser af D-vitamin (se pkt. 5.3). Aclonia må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om alendronat/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Alendronate må ikke anvendes under amning. Cholecalciferol og nogle af dets aktive metabolitter udskilles i modermælk.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Aclonia kan have moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner hos patienter, der oplever visse bivirkninger (f.eks. sløret syn, svimmelhed og svære knogle-, muskel- eller ledsmerter (se pkt. 4.8)).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er øvre gastrointestinale bivirkninger, herunder abdominalsmerter, dyspepsi, øsofageal ulcus, dysfagi, abdominal udspiling og syreregurgitation (> 1 %).

Bivirkningstabel

Nedenstående bivirkninger er indberettet i forbindelse med kliniske undersøgelser med alendronat og/eller efter markedsføring.

Der er ikke identificeret nye bivirkninger af kombinationen alendronat og cholecalciferol.

Frekvenserne er defineret således: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| ***Immunsystemet*** | Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria og angioødem |
| ***Metabolisme og ernæring*** | Sjælden | Symptomatisk hypokalcæmi, ofte i forbindelse med prædisponerende faktorer§ |
| ***Nervesystemet*** | Almindelig | Hovedpine, svimmelhed† |
| Ikke almindelig | Dysgeusi† |
| ***Øjne*** | Ikke almindelig | Øjenbetændelse (uveitis, scleritis eller episcleritis) |
| ***Øre og labyrint*** | Almindelig | Vertigo† |
| Meget sjælden | Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisphosphonater) |
| ***Mave-tarm-kanalen*** | Almindelig | Abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, diarré, flatulens, øsofageal ulcus\*, dysfagi\*, abdominal udspiling, syreregurgitation |
| Ikke almindelig | Kvalme, opkastning, gastritis, øsofagitis\*, øsofageal erosion\*, melaena† |
| Sjælden | Øsofagusstriktur\*, oropharyngeal ulceration\*, øvre gastrointestinale PUB’er (perforation, ulcera, blødning)§ |
| ***Hud og subkutane væv*** | Almindelig | Alopeci†, kløe† |
| Ikke almindelig | Udslæt, erythema |
| Sjælden | Udslæt med lysoverfølsomhed, alvorlige hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom  og toksisk epidermal nekrolyse‡ |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** | Meget almindelig | Muskuloskeletale (knogle, muskel eller led) smerter, som kan være voldsomme†§ |
| Almindelig | Ledhævelse† |
| Sjælden | Kæbeosteonekrose‡§; atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer (bisphosphonat klassebivirkning) |
| ***Almene symptomer***  ***og reaktioner på***  ***administrationsstedet*** | Almindelig | Asteni†, perifert ødem† |
| Ikke almindelig | Forbigående symptomer som i en akut-fase respons (myalgi, utilpashed og sjældent feber), typisk i forbindelse med initiering af behandlingen† |
| § *Se pkt. 4.4*  † *I kliniske forsøg var hyppigheden i gruppen, der fik lægemidlet, sammenlignelig med gruppen, der fik placebo.*  \* *Se pkt. 4.2 og 4.4*  ‡ *Denne bivirkning blev identificeret via post-marketing overvågning. Hyppigheden sjælden blev estimeret ud fra relevante kliniske forsøg.* | | |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Alendronat

*Symptomer*

Overdosering kan forårsage hypokalcæmi, hypophosphatæmi og øvre gastrointestinale bivirkninger som mavebesvær, halsbrand, øsofagitis, gastritis eller ulcus.

*Behandling*

Der er ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med alendronat. I tilfælde af overdosering med Aclonia bør der indtages mælk eller antacida for at binde alendronat. På grund af risiko for øsofageal irritation bør opkastning ikke induceres, og patienten skal forblive oprejst.

Cholecalciferol

D-vitamin toksicitet er ikke blevet dokumenteret under kronisk behandling hos generelt raske voksne ved en dosis på mindre end 10.000 IE/dag. I en klinisk undersøgelse med raske voksne blev en D3- vitamin dosis på 4.000 IE/dag givet i op til fem måneder ikke forbundet med hyperkalciuri eller hyperkalcæmi.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 05 BB 03. Midler til behandling af knoglesygdomme, bisphosphonater, kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Aclonia er en kombinationstablet indeholdende de to aktive stoffer alendronatnatrium­trihydrat og cholecalciferol (D3-vitamin).

**Virkningsmekanisme**

Alendronat

Alendronatnatrium er et bisphosphonat, der hæmmer osteoklasters knogleresorption uden direkte virkning på knogleopbygningen. Prækliniske undersøgelser har vist, at alendronat primært lokaliseres til steder med aktiv resorption. Osteoklasteraktiviteten hæmmes, men rekruttering eller tilhæftning af osteoklaster påvirkes ikke. Knoglemassen, der dannes under behandling med alendronat, har normal knoglestruktur.

Cholecalciferol (D3-vitamin)

D3-vitamin dannes i huden ved omdannelse af 7-dehydrocholesterol til D3-vitamin ved hjælp af ultraviolet lys. Ved mangel på tilstrækkelig eksponering for sollys er D3-vitamin et væsentligt kosttilskud. D3-vitamin omdannes til 25-hydroxyvitamin D3 i leveren og lagres indtil der er brug for det. Omdannelse til det aktive calcium-mobiliserende hormon 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) i nyrerne reguleres stramt. Den vigtigste funktion for 1,25 dihydroxyvitamin D3 er at øge den intestinale absorption af både calcium og phosphat såvel som at regulere serumcalcium, renal calcium og phosphatudskillelsen, knogleopbygningen og knogleresorptionen.

D3-vitamin er nødvendig for den normale knogleopbygning. D-vitaminmangel udvikles, når både eksponering for sollys og indtaget gennem kosten er utilstrækkelig. Insufficiens er forbundet med negativ calciumbalance, knogletab og øget risiko for knoglefraktur. I svære tilfælde resulterer manglen

i sekundær hyperparathyroidisme, hypophosphatæmi, proksimal muskelsvaghed og osteomalaci.

Yderligere forøges risiko for fald og fraktur hos osteoporotiske patienter. D-vitamintilskud reducerer disse risici og deres konsekvenser.

Osteoporose er defineret som knoglemineraltætheden (BMD) for columna spinalis eller hofte på 2,5 standarddeviationer (SD) under middelværdien for en normal ung population eller som tidligere skørhedsfraktur uden hensyntagen til BMD.

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Alendronsyre-/cholecalciferolundersøgelser

*70 mg/2.800 IE*

Effekten af den lave dosis af alendronsyre/cholecalciferol (alendronat 70 mg/D3-vitamin 2.800 IE) på D-vitamin status blev påvist i en 15 ugers multinational undersøgelse, der inkluderede 682 postmenopausale kvinder med osteoporose (serum 25-hydroxyvitamin D ved baseline: Gennemsnit, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; variationsbredde, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Patienterne fik den lavere styrke (70 mg/2.800 IE) af alendronsyre/cholecalciferol (n=350) eller alendronat 70 mg (n=332) en gang ugentlig; yderligere D-vitamin tilskud var ikke tilladt. Efter 15 ugers behandling var de gennemsnitlige serum 25-hydroxyvitamin D niveauer signifikant højere (26 %) i alendronsyre/cholecalciferol (70 mg/2.800 IE) gruppen (56 nmol/l [23 ng/ml]) end i gruppen med alendronat alene (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Procentdelen af patienter med D-vitaminmangel (serum 25-hydroxyvitamin D < 37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) var signifikant reduceret med 62,5 % med alendronsyre/chole­calciferol (70 mg/2.800 IE) versus alendronat alene (henholdsvis 12 % versus 32 %) efter uge 15. Procentdelen af patienter med D-vitaminmangel (serum 25-hydroxyvitamin D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) var signifikant reduceret med 92 % med alendronsyre/chole­calciferol (70 mg/2.800 IE) versus alendronat alene (henholdsvis 1 % versus 13 %). I denne undersøgelse øgedes de gennemsnitlige 25-hydroxyvitamin D niveauer hos patienter med D-vitaminmangel ved baseline (25-hydroxyvitamin D, 22,5 til 37,5 nmol/l [9 til <15 ng/ml]) fra 30 nmol/l (12,1 ng/ml) til 40 nmol/l (15,9 ng/ml) ved uge 15 i alendron­syre/cholecalciferol (70 mg/2.800 IE) gruppen (n=75) og faldt fra 30 nmol/l (12,0 ng/ml) ved baseline til 26 nmol/l (10,4 ng/ml) ved uge 15 i gruppen med alendronat alene (n=70). Der var ingen forskel i middel serumcalcium, phosphat eller 24 timers urincalcium mellem behandlingsgrupperne.

*70 mg/5.600 IE*

Effekten af den lave dosis af alendronsyre/cholecalciferol (alendronat 70 mg/D3-vitamin 2.800 IE) plus yderligere 2.800 IE D3-vitamin til i alt 5.600 IE (mængden af D3-vitamin i den høje dosis af Aclonia) en gang ugentlig blev påvist i en 24 ugers ekstensionsunder­søgelse, der inkluderede 619 postmenopausale kvinder med osteoporose. Patienter i D3-vitamin 2.800 gruppen fik alendronsyre/cholecalciferol (70 mg/2.800 IE) (n=299), og patienter i D3-vitamin 5.600 gruppen fik alendronsyre/cholecalciferol (70 mg/2.800 IE) plus yderligere 2.800 IE D3-vitamin (n=309) en gang ugentlig; yderligere D-vitamintilskud var tilladt. Efter 24 ugers behandling var de gennemsnitlige serum 25-hydroxyvitamin D niveauer signifikant højere i D3-vitamin 5.600 gruppen (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) end i D3-vitamin 2.800 gruppen (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Procentdelen af patienter med D-vitaminmangel var 5,4 % i D3-vitamin 2.800 gruppen versus 3,2 % i D3-vitamin 5.600 gruppen gennem 24-ugers ekstensionsperioden. Procentdelen af patienter med D-vitaminmangel var 0,3 % i D3-vitamin 2.800 gruppen versus nul i D3-vitamin 5.600 gruppen. Der var ingen forskelle i middel serumcalcium, phosphat eller 24-timers urincalcium mellem behandlingsgrupperne. Procentdelen af patienter med hyperkalciuri ved slutningen af 24-ugers ekstensionsperioden var ikke statistisk signifikant mellem behandlingsgrupperne.

*Alendronatundersøgelser*

Den terapeutiske ækvivalens for alendronat 70 mg en gang ugentlig (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370) blev påvist i en 1-årig multicenterundersøgelse med postmenopausale kvinder med osteoporose. Den gennemsnitlige stigning i BMD i columna lumbalis fra baseline til efter et år var 5,1 % (95 % KI: 4,8, 5,4 %) i den gruppe, der fik 70 mg ugentlig, og 5,4 % (95 % KI: 5,0, 5,8 %) i den gruppe, der fik 10 mg daglig. Gennemsnitlige stigninger i BMD var 2,3 % og 2,9 % ved collum femoris og 2,9 % og 3,1 % i hele hoften i henholdsvis 70 mg gruppen og 10 mg gruppen. De to behandlingsgrupper var også ens med hensyn til stigninger i BMD andre steder.

Effekten af alendronat på knoglemasse og frakturincidens hos postmenopausale kvinder blev undersøgt i to initiale virkningsundersøgelser med identisk design (n=994) samt i undersøgelsen "Fracture Intervention Trial" (FIT: n=6.459).

I de initiale virkningsundersøgelser, efter 3 års behandling med alendronat 10 mg daglig, var de gennemsnitlige stigninger i BMD på henholdsvis 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i columna spinalis, collum femoris og trochanter, sammenlignet med placebo. Total BMD øgedes også signifikant. Af patienter i behandling med alendronat oplevede 48 % færre en eller flere vertebrale frakturer (alendronat 3,2 % versus placebo 6,2 %) sammenlignet med patienter behandlet med placebo. I den 2-årige forlængelse af disse undersøgelser sås fortsat stigning i BMD i columna spinalis og trochanter. BMD i collum femoris og total-BMD blev opretholdt.

FIT bestod af 2 placebokontrollerede undersøgelser med alendronat (5 mg daglig i 2 år og 10 mg daglig i yderligere enten 1 eller 2 år):

• FIT 1: En 3-årig undersøgelse af 2.027 patienter som havde mindst en vertebral (kompressions) fraktur ved baseline. I denne undersøgelse reducerede alendronat 1 gang daglig incidensen af > 1 ny vertebral fraktur med 47 % (alendronat 7,9 % versus placebo 15,0 %). Derudover fandtes statistisk signifikant reduktion i incidensen af hoftefrakturer (1,1 % versus 2,2 %, en reduktion på 51 %).

• FIT 2: En 4-årig undersøgelse af 4.432 patienter med lav knoglemasse, men uden vertebral fraktur ved baseline. I denne undersøgelse observeredes en signifikant forskel i en analyse af subgruppen af osteoporotiske kvinder (37 % af global population som havde osteoporose svarende til ovennævnte definition) i incidensen af hoftefrakturer (alendronat 1,0 % versus placebo 2,2 %, en reduktion på 56 %) og i incidensen af > 1 vertebral fraktur (2,9 % versus 5,8 %, en reduktion på 50 %).

*Laboratoriefund*

Der er i kliniske undersøgelser set asymptomatiske, milde og forbigående fald i serumcalcium og serumphosphat hos henholdsvis 18 % og 10 % af de patienter, der fik alendronat 10 mg/dag, versus hos ca. 12 % og 3 % af de patienter, der fik placebo. Imidlertid var incidensen af fald i serumcalcium til < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og i serumphosphat til ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ens i begge behandlingsgrupper.

Pædiatrisk population

Alendronatnatrium er undersøgt hos et lille antal patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta.

Resultaterne er utilstrækkelige til at understøtte brugen af alendronatnatrium til pædiatriske patienter med osteogenesis imperfecta.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Alendronat

*Absorption*

I forhold til intravenøs referencedosis er den perorale biotilgængelighed for alendronat, når det administreres efter en nats faste og 2 timer før et standardiseret morgenmåltid, 0,64 % for kvinder ved doser fra 5-70 mg. Biotilgængeligheden reduceredes til ca. 0,46 % og 0,39 %, når alendronate administreredes en time, eller en halv time, før et standardiseret morgenmåltid. I osteoporoseundersøgelserne var alendronat effektivt, når det administreredes mindst 30 minutter før dagens første måltid eller indtag af drikkevarer.

Alendronatkomponenten i Aclonia *70 mg/2.800 IE* kombinationstabletten og Aclonia *70 mg/5.600 IE* kombinationstabletten er bioækvivalent med alendronat i 70 mg tabletten.

Biotilgængeligheden var negligeabel, hvad enten alendronat blev administreret sammen med eller op til 2 timer efter et standardiseret morgenmåltid. Samtidig administration af alendronat og kaffe eller appelsinjuice reducerede biotilgængeligheden med ca. 60 %.

Hos raske forsøgspersoner ændrer peroral prednison (20 mg, 3 gange daglig i 5 dage) ikke alendronats perorale biotilgængelighed i signifikant grad (gennemsnitlig stigning fra 20-44 %).

*Fordeling*

Undersøgelser med rotter viser, at alendronat forbigående distribueres i blødt væv efter intravenøs administration af 1 mg/kg, men herefter hurtigt redistribueres til knogler eller udskilles i urinen. Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen, ikke medregnende knogler, er mindst 28 liter hos mennesker. Koncentrationen af alendronat i plasma efter terapeutiske, orale doser er under analysegrænsen (<5 ng/ml). Proteinbindingen i humant plasma er ca. 78 %.

*Biotransformation*

Der er ingen tegn på, at alendronat metaboliseres i dyr eller mennesker.

*Elimination*

Efter enkelt intravenøs dosis [14C] alendronat, udskilles ca. 50 % af radioaktiviteten i urinen inden for 72 timer og kun lidt eller ingen radioaktivitet genfindes i fæces. Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mg er renal clearance 71 ml/minut, og systemisk clearance overstiger ikke 200 ml/min.

Plasmakoncentrationen falder med mere end 95 % inden for 6 timer efter intravenøs administration.

Terminal halveringstid hos mennesker vurderes til at være over 10 år, vurderet på baggrund af den langsomme frigivelse af alendronat fra skelettet. Alendronat udskilles hos rotter ikke via nyrernes syre- eller basetransportsystem og forventes derfor ikke hos mennesker at interferere med andre lægemidlers udskillelse via disse systemer.

Cholecalciferol

*Absorption*

70 mg/2.800 IE

Ved administration af alendronsyre/cholecalciferol 70 mg/2.800 IE tabletter efter en nats faste og to timer før et måltid, var det gennemsnitlige areal under kurven for serum-koncentration-tid (AUC0-120 timer) for D3- vitamin (ikke justeret for endogene D3-vitamin­niveauer) hos raske voksne forsøgspersoner (mænd og kvinder) 296,4 ng·time/ml. Gennemsnitlig maksimal serumkoncentration (Cmax) for D3-vitamin var 5,9 ng/ml, og den gennemsnitlige tid til maksimal serumkoncentration (Tmax) var 12 timer.

Biotilgængeligheden for 2.800 IE D3-vitamin i alendronsyre/cholecalciferol er lig med 2.800 IE D3-vitamin, administreret alene.

70 mg/5.600 IE

Ved administration af alendronsyre/cholecalciferol 70 mg/5.600 IE tabletter efter en nats faste og to timer før et måltid, var det gennemsnitlige areal under kurven for serum-koncentration-tid (AUC0-80 timer) for D3- vitamin (ikke justeret for endogene D3-vitamin­niveauer) hos raske voksne forsøgspersoner (mænd og kvinder) 490,2 ng·time/ml. Gennemsnitlig maksimal serumkoncentration (Cmax) for D3-vitamin var 12,2 ng/ml, og den gennemsnitlige tid til maksimal serumkoncentration (Tmax) var 10,6 timer.

Biotilgængeligheden for 5.600 IE D3-vitamin i alendronsyre/cholecalciferol er lig med 5.600 IE D3-vitamin, administreret alene.

*Fordeling*

Efter absorption går D3-vitamin ind i blodet som en del af chylomikronerne. D3-vitamin fordeles hurtigt til hovedsageligt leveren, hvor det metaboliseres til 25-hydroxyvitamin D3, den væsentligste oplagringsform. Mindre mængder distribueres til det adipøse væv og muskelvævet og oplagres som D3-vitamin på disse steder for senere frigivelse til kredsløbet. Cirkulerende D3-vitamin bindes til vitamin D-bindende protein.

*Biotransformation*

D3-vitamin metaboliseres hurtigt ved hydroxylering i leveren til 25-hydroxyvitamin D3 og metaboliseres efterfølgende i nyrerne til 1,25-dihydroxyvitamin D3, som repræsenterer den biologisk aktive form. Yderligere hydroxylering forekommer før elimination. For en lille procentdel af D3-vitamin sker der en glucuronidisering før elimination.

*Elimination*

Når radioaktivt D3-vitamin administreredes til raske forsøgspersoner, var den gennemsnitlige radioaktivitet i urinen efter 48 timer 2,4 %, og den gennemsnitlige radioaktivitet i fæces efter 4 dage var 4,9 %. I begge tilfælde bestod den udskilte radioaktivitet næsten udelukkende af metabolitter fra modermetabolitten. Gennemsnitlig halveringstid for D3-vitamin i serum efter oral dosis alendronsyre/cholecalciferol (70 mg/2.800 IE) er ca. 24 timer.

*Nedsat nyrefunktion*

Prækliniske undersøgelser viser, at alendronat, der ikke deponeres i knoglen, hurtigt udskilles i urinen.

Der er ikke vist mætning af knogleoptagelsen efter kronisk dosering med kumulative, intravenøse doser på op til 35 mg/kg hos dyr. Der foreligger ingen kliniske data herfor, men det er sandsynligt at eliminationen af alendronat via nyrerne, ligesom hos dyr, vil være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der kan derfor muligvis forventes en noget større akkumulering af alendronat i knogler hos mennesker med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført non-kliniske studier med kombination af alendronat og cholecalciferol.

Alendronat

Non-kliniske data har ikke afsløret særlig risiko for mennesker, baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet og carcinogent potentiale. Undersøgelser med rotter har vist, at behandling med alendronat under graviditet var associeret med hypocalciæmirelateret dystocia hos hunrotter. I undersøgelser har rotter, der har fået høje doser, øget incidens af inkomplet føtal ossifikation. Det vides ikke, om dette er relevant for mennesker.

Cholecalciferol

Ved doser, der er meget højere end virkningsbredden for mennesker, er der observeret

reproduktionstoksicitet i dyreundersøgelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Solsikkeolie, raffineret

Butylhydroxytoluen (E321)

Gelatine

Saccharose

Majsstivelse

Magnesiumaluminiumsilicat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium (PA/AL/PVC-Aluminium) blisterkort, i papæske.

Pakningsstørrelser: 4 og 12 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

70 mg/70 mikrogram (70 mg/2.800 IE): 56547

70 mg/140 mikrogram (70 mg/5.600 IE): 56548

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. august 2022