

 3. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alensol, oral opløsning**

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

34063

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alensol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 100 ml enkeltdosis indeholder 70 mg alendronsyre (som 91,35 mg natriumalendronattrihydrat).

Hjælpestoffer

Hver dosis (100 ml) indeholder:

80 mg methylparahydroxybenzoat (E218)

20 mg propylparahydroxybenzoat (E216)

6 mg Sunset Yellow (E110)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Orangefarvet, opaliserende opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af postmenopausal osteoporose.

Alendronsyre reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

For oral anvendelse.

Anbefalet dosis er en 70 mg enkeltdosis (100 ml), én gang ugentligt.

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

Administration

*For at sikre tilstrækkelig absorption af alendronsyre:*

Alensolskal tages mindst 30 minutter før indtagelse af dagens første måltid, drikkevarer eller lægemidler og skal tages sammen med almindeligt postevand. Andre drikkevarer (inklusive mineralvand), mad samt visse lægemidler kan reducere absorptionen af alendronsyre (se pkt. 4.5).

*For at lette transporten til ventriklen og dermed mindske risikoen for lokale bivirkninger og esophagusirritation/bivirkninger (se pkt. 4.4):*

* Patienten må ikke ligge ned indtil efter dagens første måltid er indtaget hvilket bør være mindst 30 minutter efter indtagelsen af Alensol.
* Patienten må ikke ligge ned de første 30 minutter efter indtagelsen af Alensol
* Alensol bør indtages, når man står op om morgenen, som en enkelt dosis på 100 ml (hele flaskens indhold) efterfulgt af mindst 30 ml almindeligt postevand. Mere postevand kan drikkes herefter.
* Alensol må ikke tages ved sengetid eller før patienten står op.

Patienten bør have tilskud af kalcium og vitamin D, hvis indtaget gennem kosten er utilstrækkeligt (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Der er i kliniske studier ikke vist aldersrelateret forskel i alendronsyres virkning eller sikkerhedsprofil. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos ældre.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatinin clearance (glomerulær filtreringsrate - GFR) < 35 ml/min. På grund af manglende erfaring bør alendronsyre ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor creatinin clearance er < 35 ml/min.

*Pædiatrisk population*

Alendronsyre anbefales ikke til børn under 18 år på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og virkning ved tilstande i forbindelse med pædiatrisk osteoporose (se også pkt. 5.1).

Alensol er ikke blevet undersøgt til behandling af glukokortikoid-induceret osteoporose.

**4.3 Kontraindikationer**

* Abnormaliteter i oesophagus eller andre faktorer, der forsinker spiserørstømning, f.eks. striktur eller akalasi.
* Manglende evne til at stå eller sidde oprejst i mindst 30 minutter.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1
* Hypocalcæmi
* Patienter, der har svært ved at synke væske
* Patienter med risiko for aspiration
* Se også pkt.4.4 ‘Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen’.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Øvre gastrointestinale bivirkninger

Alensol kan forårsage lokal irritation af slimhinderne i den øvre del af mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for forværring af den tilgrundliggende sygdom, skal der udvises forsigtighed, når alendronsyre administreres til patienter med aktive, øvre gastrointestinale problemer, som for eksempel dysphagi, esophagussygdom, gastritis, duodenitis, ulcera eller større gastrointestinal sygdom så som peptisk ulcus inden for det sidste år, aktiv gastrointestinal blødning eller der har fået foretaget kirurgiske indgreb i øvre gastrointestinalkanal ud over pyloroplastik (se pkt. 4.3). Hos patienter med Barretts oesophagus bør receptudskriveren overveje fordele og mulige risici ved alendronsyre individuelt fra patient til patient.

Der er rapporteret esophageale bivirkninger (nogle gange svære og indlæggelseskrævende), som for eksempel esophagitis, esophageale ulcera samt esophaguserosioner, i sjældne tilfælde efterfulgt af esophagusstriktur, hos patienter i behandling med alendronsyre. Lægen skal derfor være opmærksom på ethvert tegn eller symptom, der kunne indikere esophageale bivirkninger, og patienten skal instrueres i at seponere behandling med alendronsyre og søge læge, hvis de udvikler symptomer på esophageal irritation, som for eksempel dysphagi, synkesmerter, retrosternale smerter eller ny/forværret halsbrand.

Risikoen for at få alvorlige, esophageale bivirkninger synes større hos patienter, der ikke tager alendronsyre som foreskrevet, og/eller som fortsætter med at tage alendronsyre efter at have udviklet symptomer, der tyder på esophageal 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 esophagusproblemer kan øges, hvis disse instruktioner ikke følges.

Der er i omfattende, kliniske studier ikke observeret forøget risiko for ulcus ventriculi og ulcus duodeni. Der har efter markedsføring været sjældne indberetninger om ulcus ventriculi og ulcus duodeni, i nogle tilfælde svære og med komplikationer.

Osteonekrose i kæben

Osteonekrose i kæben, generelt forbundet med tandudtrækning og/eller lokal infektion (inklusive osteomyelitis) har været rapporteret hos patienter med cancer, der har fået behandling inklusive primært intravenøst administrerede bisphosphonater. Mange af disse patienter har også modtaget kemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kæben har desuden været rapporteret hos patienter med osteoporose, der har været i behandling med oralt administrerede bisphosphonater.

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

* Styrken af bisphosphonat (højest for zoledronsyre), administrationsvej (se ovenfor) og kumulativ dosis
* Cancer, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehæmmere, rygning
* Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, paradentose, invasive dentale indgreb og dårlig tilpasning af tandproteser

En tandlægeundersøgelse med hensigtsmæssig præventiv behandling bør overvejes før behandling med bisphosphonater hos patienter med dårlig tandstatus.

Disse patienter bør om muligt undgå dentale indgreb mens de er i behandling. For de patienter, der udvikler osteonekrose i kæben, mens de er i behandling med bisphosphonater, kan en tandoperation forværre situationen. For de patienter, hvor tandindgreb er nødvendig, foreligger der ingen data om, hvorvidt om seponering af bisphosphonater nedsætter risikoen for osteonekrose i kæben. Den behandlende læges kliniske vurdering bør være vejledende for behandlingsplanen for den enkelte patient baseret på individuel fordel/risiko vurdering.

Under behandling med bisphosphonat bør patienten opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gå til rutinemæssige tandlægebesøg og rapportere alle mundsymptomer 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

Der er rapporteret om knogle-, led- og/eller muskelsmerter hos patienter, som tager bisphosphonater. Efter markedsføringen har disse symptomer i sjældne tilfælde været set som alvorlige og/eller invaliderende (se pkt. 4.8). Tiden for start af disse symptomer varierede fra mellem en dag og flere måneder efter behandlingsstart. De fleste patienter oplevede symptomlindring efter seponering af behandlingen. En undergruppe fik tilbagevendende symptomer ved genoptagelse af behandling med det samme lægemiddel eller med et andet bisphosphonat.

Atypiske femurfrakturer

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.

Hudreaktioner

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde rapporteret om alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Glemt dosis

Patienterne bør instrueres i, at hvis de glemmer at tage en dosis Alensol, skal de tage en tablet morgenen efter, de kommer i tanke herom. De må ikke tage to tabletter på den samme dag, men skal fortsætte med at tage en tablet én gang ugentligt, på den dag de oprindeligt har valgt.

Nedsat nyrefunktion

Alendronsyre bør ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor creatinin clearance (GFR) er <35 ml/min (se pkt. 4.2).

Knogle- og mineralmetabolisme

Andre årsager til osteoporose end østrogenmangel og aldring bør overvejes.

Hypocalcæmi skal korrigeres før behandling med alendronsyre indledes (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser, der påvirker mineralmetabolismen (fx D-vitamin mangel og hypoparathyroidisme) skal også behandles effektivt før der behandles med dette lægemiddel. Hos patienter med disse forstyrrelser bør serumkalcium og symptomer på hypocalcæmi monitoreres under behandling med Alensol.

På grund af alendronsyre positive effekt på øgning i knoglemineraltætheden kan der opstå fald i serum calcium og serum phosphat, især hos patienter der tager glucokortikoider, da calciumabsorptionen kan være nedsat. Nedgangen er som regel lille og ikke symptomatisk. Der har dog været sjældne rapporter om symptomatisk hypocalcæmi, som nogle gange har været alvorligt, og som oftest er optrådt hos patienter med prædisponering for dette (fx hypoparathyroidisme, D-vitamin mangel og calcium malabsorption). Det er derfor særlig vigtigt at sikre tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin hos patienter i behandling med glukokortikoider.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,15 volumenprocent ethanol (alkohol), dvs. op til 115 mg pr dosis svarende til 3 ml øl eller 1,3 ml vin pr. dosis. Dette er skadeligt for dem, der lider af alkoholisme. Bør tages i betragtning i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

Alensol indeholder farvestoffet Sunset Yellow (E110), methylparahydroxybenzoat (E218), og propylparahydroxybenzoat (E216), som kan give allergiske reaktioner.

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

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

Der forventes ingen andre klinisk signifikante interaktioner. Flere patienter i de kliniske studier fik østrogen (intravaginalt, transdermalt eller oralt) samtidig med alendronsyre. Der blev ikke fundet nogen bivirkninger, der kunne tilskrives den samtidige administration.

Da anvendelse af NSAID-præparater er forbundet med gastrointestinal irritation, bør forsigtighed udvises ved samtidig brug af alendronat.

Selvom der ikke er udført specifikke interaktionsstudier, er alendronsyre i kliniske studier administreret samtidig med en lang række almindeligt anvendte lægemidler uden tegn på kliniske interaktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af alendronat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. Alendronsyre administreret til gravide rotter forårsagede hypocalcæmi relateret fødselshindring (se pkt. 5.3). Alensol bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt om alendronat udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Alendronsyre bør ikke anvendes af ammende kvinder.

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. Det er ikke undersøgt, om variabler, såsom tiden fra seponering af behandling med bisphosphonat til undfangelse, den specifikke type bisphosphonat samt indgivelsesmåde (intravenøs vs. oral), har indflydelse på risikoen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Alendronsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Visse bivirkninger, som er indberettet med alendronsyre, kan dog påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Individuelle reaktioner på alendronsyre kan variere (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

I et 1-årigt studie med postmenopausale kvinder med osteoporose svarede den overordnede sikkerhedsprofil af alendronsyre ugetabletter (n=519) til sikkerhedsprofilen for alendronsyre 10 mg dagligt (n=370).

I to 3-årige studier med stort set identisk design med deltagelse af postmenopausale kvinder (alendronsyre 10 mg: n=196, placebo: n=397) var den overordnede sikkerhedsprofil af alendronsyre 10 mg/dag og placebo ens.

Bivirkninger indberettet af investigatorerne som værende muligvis, sandsynligvis eller med sikkerhed relaterede er vist nedenfor, såfremt de havde en incidens på ≥ 1 % i en af behandlingsgrupperne i det 1-årige studie eller i et af de 3-årige studier havde en incidens på ≥ 1 % hos patienter i behandling med alendronat 10 mg dagligt og en større incidens end hos patienter der fik placebo:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **1-årigt studie** | **3-årige studier** |
|  | Alendronsyreugetablet (n=519)% | Alendronsyre 10 mg dagligt(n=370)% | Alendronsyre 10 mg dagligt(n=196)% | Placebo(n=397)% |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Abdominalsmerter | 3,7 | 3,0 | 6,6 | 4,8 |
| Dyspepsi | 2,7 | 2,2 | 3,6 | 3,5 |
| Syreregurgitation | 1,9 | 2,4 | 2,0 | 4,3 |
| Kvalme | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| Abdominal udspiling | 1,0 | 1,4 | 1,0 | 0,8 |
| Obstipation | 0,8 | 1,6 | 3,1 | 1,8 |
| Diarré | 0,6 | 0,5 | 3,1 | 1,8 |
| Dysphagi | 0,4 | 0,5 | 1,0 | 0,0 |
| Flatulens | 0,4 | 1,6 | 2,6 | 0,5 |
| Gastritis | 0,2 | 1,1 | 0,5 | 1,3 |
| Gastrisk ulcus | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Esophagusulcus | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Muskelskeletale (knogle, muskel eller led) smerter | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| Muskelkramper | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| **Neurologiske lidelser** |
| Hovedpine | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet under kliniske studier og/eller efter markedsføring:

Hyppigheden er defineret som: 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 - herunder isolerede tilfælde)

**Immunsystemet**

*Sjælden:*Overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria og angioødem

**Metabolisme og ernæring**

*Sjælden*: Symptomatisk hypocalcæmi, ofte i forbindelse prædisponerende tilstande (se pkt. 4.4)

**Nervesystemet**

*Almindelig*: Hovedpine, svimmelhed†

*Ikke almindelig:*Smagsforstyrrelser†

**Øjne**

*Ikke almindelig:*Øjenbetændelse (uveitis, scleritis, episcleritis)

**Øre og labyrint**

*Almindelig:*Vertigo†

**Mave-tarm-kanalen**

*Almindelig*: Abdominalsmerter, dyspepsi, forstoppelse, diarré, flatulens, ulceration af spiserøret\*, dysphagi\*, abdominal udspiling og syreregurgitation

*Ikke almindelig*: Kvalme, opkastning, gastritis, oesophagitis\*, oesophagal erosion\*, melæna†

*Sjælden*: Spiserørsforsnævring\*, oropharyngeal ulceration\*, øvre mavetarmkanal PUB (perforation, ulcus, blødning) (se pkt. 4.4.)

**Hud og subkutane væv**

*Almindelig:*Alopeci†, pruritus†

*Ikke almindelig*: Hududslæt, erythema

*Sjælden*: Hududslæt med lysoverfølsomhed, alvorlige hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse‡.

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

*Meget almindelig:*Muskuloskeletale smerter (knogle-, muskel- eller ledsmerter)† (se pkt. 4.4.)

*Almindelig:*Hævelser i led†

*Sjælden:*Kæbeosteonekrose‡ er rapporteres hos patienter i biphasphonat-behandling.

Størstedelen af indberetningerne vedrører kræftpatienter, men tilfælde er også rapporteret hos patienter behandlet for osteroporose. Osteonekrose i kæben er generelt forbundet med tandudtrækning og/eller lokal infektion (herunder osteomyelitis). Diagnose af kræft, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider og dårlig mundhygiejne betragtes også som risikofaktorer; svære smerter i bevægeapparatet (knogler, muskler eller led) (se pkt. 4.4).

Atypiske subtrochantære og diafysale femurfrakturer (biphosphonat-klassebivirkning)⊥ samt stress frakturer i proksimale lårbensskaft (se pkt.4.4)

*Meget sjælden*: Osteonekrose i den ydre øregang (bivirkning i bisphosphonat-klassen)

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

*Almindelig:*Asteni†, perifert ødem†

*Ikke almindelig:*Forbigående symptomer som i et akut-fase respons (myalgi, utilpashed og sjældent feber), typisk i forbindelse med behandlingsstart†.

† *I kliniske studier var hyppigheden den samme i lægemiddel- og placebogruppen.*

\* *Se pkt. 4.2 og 4.4.*

‡ *Denne bivirkning blev set efter markedsføring. Hyppigheden blev vurderet som sjælden baseret på relevante kliniske forsøg*.

⊥ *Observeret efter markedsføring.*

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**

Symptomer

Oral overdosering kan forårsage hypocalcæmi, hypophosphatæmi og øvre gastrointestinale symptomer, som for eksempel mavetilfælde, halsbrand, esophagitis, gastritis eller ulcus.

Behandling

Der er ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med alendronsyre. Der bør indtages mælk eller antacida med henblik på at binde alendronsyre. På grund af risiko for esophageal irritation, bør opkastning ikke induceres, og patienten skal forblive helt oprejst.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Bisphosphonat til behandling af knoglesygdomme,

ATC-kode: M05BA04.

Virkningsmekanisme

Det aktive indholdsstof i Alensol, alendronsyre (som natriumalendronattrihydrat), er et bisphosphonat som hæmmer osteoklasters knogleresorption uden direkte effekt på knogleopbygningen. Prækliniske studier har vist, at alendronsyre primært lokaliseres til steder med aktiv resorption. Osteoklasteraktiviteten hæmmes, men rekruttering eller tilhæftning af osteoklaster påvirkes ikke. Knoglemassen, der dannes under behandling med alendronsyre, har normal knoglestruktur.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Behandling af postmenopausal osteoporose*

**Osteoporose defineres som knoglemineraltæthed (BMD) i rygrad eller hofte 2,5 SD (standarddeviationer) under gennemsnitsværdien for en normal yngre population, eller som en tidligere skørhedsfraktur, uanset BMD.**

Den terapeutiske ækvivalens af alendronsyre, 70 mg ugetablet (n=519) og alendronsyre 10 mg dagligt (n=370), blev vist i et 1-årigt multicenterstudie med postmenopausale kvinder med osteoporose. De gennemsnitlige stigninger fra baseline i columna lumbalis BMD efter 1 år var 5,1 % (95 % CI: 4,8; 5,4 %) i 70 mg-gruppen og 5,4 % (95 % CI: 5,0; 5,8 %) i 10 mg-gruppen. De gennemsnitlige øgninger i BMD var i behandlingsgrupperne med 70 mg, 1 gang ugentlig og 10 mg, 1 gang daglig henholdsvis 2,3 % og 2,9 % i lårben og 2,9 % og 3,1 % i hele hoften. De to behandlingsgrupper var også ens med hensyn til stigninger i BMD andre steder.

Alendronsyres effekt på knogletæthed og frakturincidens er undersøgt i to ens tilrettelagte, initiale effekt-studier (n=994), samt i studiet ”**F**racture **I**ntervention **T**rial” (FIT: n=6459).

I de initiale effekt-studier sås, efter 3 års behandling med alendronsyre 10 mg dagligt, gennemsnitlige stigninger i knoglemineraltæthed (BMD) på henholdsvis 8,8 %; 5,9 % og 7,8 % i rygrad, lårben og trochanter, sammenlignet med placebo. Total BMD øgedes også signifikant. Af patienter i behandling med alendronsyre var der 48 % færre, der oplevede en eller flere vertebrale frakturer (alendronsyre 3,2 % vs. placebo 6,2 %) sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo. I den 2-årige forlængelse af disse studier sås fortsat stigning i BMD i rygrad og trochanter. BMD i lårben og total-BMD blev opretholdt.

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

* **FIT 1:** Et 3-årigt studie med 2.027 patienter som havde mindst en vertebral (kompressions) fraktur ved baseline. I dette studie reducerede alendronsyre 1 gang dagligt incidensen af ≥1 ny vertebral fraktur med 47 % (alendronsyre 7,9 % vs. placebo 15,0 %). Derudover fandtes statistisk signifikant reduktion i incidensen af hoftefrakturer (1,1 % vs. 2,2 %, en reduktion på 51 %).
* **FIT 2:** Et 4-årigt studie med 4.432 patienter med lav knoglemasse, men uden vertebral fraktur ved baseline. I dette studie observeredes en signifikant forskel i en analyse af sub-gruppen af osteoporotiske kvinder (37 % af den globale population som havde osteoporose svarende til ovennævnte definition) i incidensen af hoftefrakturer (alendronsyre 1,0 % vs. placebo 2,2 %, en reduktion på 56 %) og i incidensen af ≥1 vertebral fraktur (2,9 % vs. 5,8 %, en reduktion på 50 %).

Laboratorieværdier

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

Pædiatrisk population

Alendronsyre er blevet undersøgt hos et lille antal patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaterne er ikke tilstrækkelige til at understøtte brugen af alendronsyre hos pædiatriske patienter med osteogenesis imperfecta.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

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

Hos raske forsøgspersoner ændrede oral prednison (20 mg, 3 gange dagligt i 5 dage) ikke alendronsyre orale biotilgængelighed i signifikant grad (gennemsnitlig stigning fra 20-44 %).

Fordeling

Studier med rotter viser, at alendronsyre 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 volumen, bortset fra knogler, er mindst 28 liter hos mennesker. Plasmakoncentrationer af lægemidlet efter terapeutiske, orale doser er under analysegrænsen (<5 ng/ml). Proteinbindingen i humant plasma er ca. 78 %.

Biotransformation

Der er ikke fundet tegn på, at alendronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis [14C] alendronsyre, udskilles ca. 50 % af radioaktiviteten i urinen inden for 72 timer og meget lidt eller ingen radioaktivitet genfindes i fæces. Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mg er renal clearance 71 ml/min., og systemisk clearance overstiger ikke 200 ml/min. Plasmakoncentrationen faldt med mere end 95 % inden for 6 timer efter intravenøs administration. Halveringstiden hos mennesker vurderes til at være over 10 år, vurderet på baggrund af den langsomme frigivelse af alendronsyre fra skelettet. Alendronsyre udskilles hos rotter ikke via nyrernes syre- eller basetransportsystem og forventes derfor ikke hos mennesker at påvirke andre lægemidlers udskillelse via disse systemer.

Nedsat nyrefunktion

Non-kliniske studier viser, at det lægemiddel, 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 alendronsyre via nyrerne, ligesom hos dyr, vil være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der kan derfor muligvis forventes en større akkumulering af alendronsyre i knogler hos mennesker med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Studier med rotter har vist, at behandling med alendronsyre under graviditet var associeret med hypocalcæmirelateret fødselshindring hos hunrotter. I studier har rotter, der har fået høje doser øget incidens af ufuldstændig føtal ossifikation. Det vides ikke, om dette er relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Xanthangummi (E415)

Natriumcyclamat (E952)

Sucralose (E955)

Sunset Yellow FCF (E110)

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Appelsinsmag indeholdende ethanol og butylhydroxyanisol

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar polyethylenterephthalat (PET) flaske med forseglet lukning forsynet med en lav-densitets-polyethylen-liner.

Pakningsstørrelser

1, 2, 4 og 12 flasker.

Hver flaske indeholder 100 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Oresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71955

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-