

Läs mer om avregistrerade läkemedel

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tridepos 70 mg + 500 mg/800 IE tabletter

## 2 . KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tridepos är en kombinationsförpackning av två tabletter: alendronat 70 mg tabletter och kalcium/kolekalciferol 500 mg/800 IE tabletter.

Alendronattabletter: en tablett innehåller natriumalendronattrihydrat motsvarande 70 mg alendronsyra.

Kalcium/kolekalciferol-tabletter: en tablett innehåller kalciumkarbonat motsvarande 500 mg kalcium och kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) 800 IE (20 mikrogram).

### Hjälpämnen med känd effekt

Alendronattablett: en tablett innehåller 122 mg laktos (som monohydrat).

Kalcium/kolekalciferol-tabletter: en tablett innehåller 1,75 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 . LÄKEMEDELFORM

### Alendronat

Tablett

Vit, avlång, bikonvex 5,5 x 11,5 mm.

### Kalcium/kolekalciferol

Filmdragerad tablett

Vit till benvit tablett, prickar kan förekomma, oval, graverad med R150, 8,5 x 19 mm.

## 4 . KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tridepos är indicerat för behandling av postmenopausal osteoporos hos patienter med risk för kalcium- och vitamin D-brist, för att minska risken för kot- och höftfrakturer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ett blister innehåller 1 alendronat-tablett à 70 mg och 6 kalcium/kolekalciferol-tabletter à 500 mg/800 IE för en veckas behandling.

### Dosering

En tablett alendronat 70 mg och 6 tabletter kalcium/kolekalciferol 500 mg/800 IE per vecka. Tabletterna ska tas en per dag under veckan.

Behandlingen ska inledas med en tablett alendronat 70 mg på dag 1 av behandlingen (= väljs av patienten vid behandlingsstarten), vilket följs av en tablett kalcium/kolekalciferol 500 mg/800 mg IE per dag på de följande 6 dagarna (dag 2 till dag 7).

Dagen efter att den sjätte tabletten kalcium/kolekalciferol har tagits (= dag 8) upprepas 7-dagarsbehandlingen, som inleds med en tablett alendronat 70 mg.

Om patienten missar en dos av alendronat tablett ska patienten instrueras att ta alendronat tabletten på morgonen nästkommande dag enligt doseringsinstruktionerna. Tabletten med kalcium/kolekalciferol ska tas minst 30 minuter efter alendronat eftersom kalcium påverkar absorptionen av alendronat.

Om patienten missar en dos av kalcium/kolekalciferol-tablett ska patienten instrueras att fortsätta ta en tablett kalcium/kolekalciferol per dag från den dagen som den missade dosen upptäcks. Patienterna ska instrueras att inte ta två tabletter kalcium/kolekalciferol på samma dag. Om det finns kalcium/kolekalciferol-tabletter kvar i slutet av veckocykeln ska de kastas.

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

Mängden kalcium i kalcium/kolekalciferol-tabletterna är lägre än det rekommenderade dagliga intaget. Därför ska förskrivaren uppskatta patientens kostintag av kalcium då Tridepos främst är avsett för patienter med ett dagligt kostintag av kalcium mellan 500 mg och 1000 mg.

Tabletterna i Tridepos tas en gång dagligen vilket kan förenkla kombinerad behandling med alendronat och kalcium/kolekalciferol.

### *Användning hos äldre*

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt- eller säkerhetsprofil för alendronat. Dock ska njurfunktionen hos äldre tas i beaktande (se avsnitt 4.4).

### *Användning vid nedsatt njurfunktion*

Tridepos ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och effekten på kalcium- och fosfatnivåerna ska kontrolleras. Tridepos är kontraindicerat vid svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

### *Pediatrisk population*

Tridepos rekommenderas inte för användning hos barn.

### Administreringsätt

### Alendronat 70 mg

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat måste alendronat 70 mg tas endast med vanligt vatten minst 30 minuter före dagens första måltid, dryck eller andra läkemedel. Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

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

- Alendronat tabletter ska endast sväljas med ett helt glas vatten (minst 200 ml) vid uppstigandet.
- Alendronat tabletter ska endast sväljas hela. Patienterna ska inte krossa eller tugga tabletten eller låta tabletten lösas upp i munnen, på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna ska inte ligga ner förrän efter dagens första måltid, vilket ska vara minst 30 minuter efter intag av tabletten.
- Patienterna ska inte ligga ner inom 30 minuter efter att de har tagit alendronat tabletten.
- Alendronat tabletten ska inte tas vid sänggående eller före uppstigande för dagen.

### Kalcium/kolekalciferol

Ska sväljas med vatten, hela, krossade eller delade.

## 4.3 Kontraindikationer

- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter
- Gravyt nedsatt njurfunktion
- Hypokalcemi
- Sjukdomar och/eller tillstånd som leder till hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri
- Njursten
- Hypervitaminos D
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Se även avsnitt 4.4.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### ***Gastrointestinala biverkningar***

Alendronat kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av magtarmkanalen. Eftersom det finns en risk för försämring av den underliggande sjukdomen så ska försiktighet iakttas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre delen av magtarmkanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller som nyligen (under det senaste året) har haft allvarlig gastrointestinal sjukdom såsom magsår, aktiv gastrointestinal blödning eller har genomgått kirurgiska ingrepp i övre delen av magtarmkanalen andra än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus bör förskrivare basera beslutet om alendronatbehandling på en individuell nytta/risk-bedömning.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård har krävts) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagustriktur, har rapporterats hos patienter som behandlas med alendronat. Läkare ska därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna ska instrueras att sluta ta alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation, såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta eller nytillkommen/förvärrad halsbränna.

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

Trots att ingen ökad risk för ventrikel- och duodenalsår observerades i omfattande kliniska studier, har det efter godkännandet rapporterats om sällsynta fall av dessa tillstånd, varav några svåra och med komplikationer.

### ***Njurfunktion***

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

Vitamin D ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion och effekterna på kalcium- och fosfatnivåerna bör kontrolleras. Risken för kalkinlagring i mjukdelarna bör beaktas. Hos patienter med grav njurinsufficiens metaboliseras vitamin D i form av kolekalciferol inte som vanligt och andra former av vitamin D bör användas (se avsnitt 4.3).

Vid långtidsbehandling bör kalciumnivåerna i serum följas och njurfunktion kontrolleras genom mätningar av serumkreatinin. Kontroller är särskilt viktigt hos äldre patienter vid samtidig behandling med hjärtglykosider eller diuretika (se avsnitt 4.5) och hos patienter med kraftig tendens till stenbildning. Vid hyperkalcemi eller hyperkalciuri (överstiger 300 mg (7,5 mmol)/24 timmar) eller tecken på nedsatt njurfunktion ska behandlingen med Tridepos avbrytas.

### ***Kalciumnivåer***

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandlingen med alendronat inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) ska också behandlas. Hos patienter med dessa tillstånd bör serumkalcium och symtom på hypokalcemi kontrolleras under behandling med Tridepos.

Eftersom alendronat har effekter på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av kalcium och fosfat i serum uppträda, särskilt hos patienter som tar glukokortikoider och som därför kan ha nedsatt kalciumabsorption. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. I sällsynta fall har dock symtomatisk hypokalcemi rapporterats, vilka ibland har varit allvarliga och ofta uppträtt hos patienter med predisponerande tillstånd (t.ex. hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och kalciummalabsorption).

Det är extra viktigt att se till att patienter som använder glukokortikoider har ett tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin.

På grund av risk för ökad metabolism av vitamin D till dess aktiva form, ska kalcium/kolekalciferol-tabletter förskrivas med försiktighet till patienter som lider av sarkoidos. Dessa patienter bör kontrolleras med avseende på kalciumhalten i serum och urin.

Kalcium/kolekalciferol-tabletter ska ges med försiktighet till immobiliserade patienter med osteoporos på grund av ökad risk för hyperkalcemi.

Innehållet av vitamin D (800 IE) i kalcium/kolekalciferol-tabletter ska beaktas vid förskrivning av andra läkemedel som innehåller vitamin D. Ytterligare dosering av kalcium eller vitamin D bör ske under strikt medicinsk övervakning. I dessa fall krävs täta kontroller av kalciumnivåerna i serum och kalciumutsöndringen i urinen.

### ***Osteonekros i käken och i den yttre hörselgången***

Osteonekros i käken, i allmänhet förknippat med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som har genomgått behandlingsregimer som primärt baserats på intravenöst administrerade bisfosfonater. Många av dessa patienter fick även kemoterapi och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som behandlats med orala bisfosfonater.

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

- den antiresorptiva substansens potens, administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos
- cancer, kemoterapi, strålbehandling, kortikosteroider, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes.

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

Om möjligt bör dessa patienter undvika invasiva tandingrepp under behandlingen. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden som de behandlas med bisfosfonater kan tillståndet förvärras med tandkirurgi. För patienter som behöver genomgå tandingrepp finns inga data tillgängliga som antyder att utsättning av behandling med bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsplan för varje enskild patient, baserad på en individuell nytta-riskbedömning.

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

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långtidsbehandling. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången inkluderar användning av steroider och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och uppvisar symtom från örat, inklusive kroniska öroninfektioner.

### ***Atypiska femurfrakturer***

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

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

### **Generella**

Skelett-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats hos patienter som använder bisfosfonater. Erfarenhet efter marknadsintroduktion visar att dessa symtom i sällsynta fall har varit svåra och/eller

funktionsnedsättande (se avsnitt 4.8). Tiden till symtomdebut efter påbörjad behandling varierade från en dag till flera månader. Hos de flesta patienterna gick symtomen tillbaka efter det att behandlingen hade avbrutits. Hos en mindre grupp återkom symtomen då samma läkemedel eller en annan bisfosfonat återinsattes.

Efter marknadsintroduktion har det rapporterats om sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner som har associerats med alendronat, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas.

Samtidig behandling med tetracykliner eller kinoloner rekommenderas vanligtvis inte, eller måste ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Laktos och sackaros:

Alendronattabletter innehåller 122,21 mg laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Kalcium/kolekalciferol-tabletter innehåller 1,75 mg sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Natriuminnehåll:

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Alendronat 70 mg

Vid samtidigt intag är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumstillskott, antacida och vissa perorala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Av denna anledning måste patienterna vänta i minst 30 minuter efter att de har tagit alendronat innan de tar något annat peroralt läkemedel (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

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

Även om inga specifika interaktionsstudier har utförts så har alendronat använts i kliniska studier samtidigt med en mängd andra vanligen förskrivna läkemedel utan några tecken på kliniskt ogynnsamma interaktioner.

### Kalcium/kolekalciferol

Tiaziddiuretika minskar urinutsöndringen av kalcium. På grund av den ökade risken för hyperkalcemi bör kalcium i serum kontrolleras regelbundet vid samtidig behandling med tiaziddiuretika.

Samtidig behandling med fenytoin eller barbiturater kan minska effekten av Vitamin D<sub>3</sub> eftersom metabolismen ökar.

Systemisk behandling med kortikosteroider minskar kalciumabsorptionen. Vid samtidig behandling kan det vara nödvändigt att höja dosen av kalcium/kolekalciferol.

Vid behandling med kalcium och vitamin D kan toxiciteten av hjärtglykosider öka på grund av hyperkalcemi . Regelbundna kontroller av EKG och kalciumnivåerna i serum ska därför göras hos dessa patienter.

Effekten av levotyroxin kan reduceras vid samtidig användning av kalcium på grund av minskad absorption av levotyroxin. Administreringen av kalcium och levotyroxin bör åtskiljas med minst fyra timmar.

Kalcium kan minska den gastrointestinala absorptionen av alendronat. Patienter ska instrueras att aldrig ta kalcium/kolekalciferol-tabletterna på samma dag som alendronat tabletten (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kalciumsalter kan minska absorptionen av järn, zink och strontiumranelat. Av denna anledning bör preparat med järn, zink eller strontiumranelat tas minst två timmar före eller efter intag av kalcium/kolekalciferol-tabletten.

Samtidig behandling med jonbytarresiner såsom kolestyramin eller laxermedel såsom paraffinolja kan minska den gastrointestinala absorptionen av vitamin D.

Vid behandling med orlistat kan absorptionen av fettlösliga vitaminer påverkas (t.ex. vitamin D<sub>3</sub>).

Kalcium kan påverka absorptionen av tetracyklinpreparat. Av denna anledning bör tetracyklinpreparat tas minst två timmar före eller fyra till sex timmar efter oralt intag av kalcium.

Absorptionen av kinolonantibiotika kan påverkas om de tas samtidigt med kalcium. Kinolonantibiotika bör intas två timmar före eller sex timmar efter intaget av kalcium.

Oxalsyra (finns i spenat och rabarber) och fytinsyra (finns i fullkornsprodukter) kan hämma kalciumabsorptionen genom att bilda olösliga föreningar med kalciumjoner. Patienten bör inte ta kalciumprodukter inom två timmar före eller efter intag av mat med högt innehåll av oxalsyra eller fytinsyra.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Tridepos är avsett för användning hos postmenopausala kvinnor och ska inte användas under graviditet eller amning.

### Graviditet

Tridepos ska inte användas under graviditet. Det finns inga tillräckliga data från användningen av Tridepos eller alendronat eller kalcium och vitamin D hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat som gavs till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Under graviditet ska det dagliga intaget inte överstiga 1500 mg kalcium och 600 IE vitamin D. I djurstudier har höga doser av vitamin D visat på reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Gravida kvinnor ska undvika överdosering av kalcium och vitamin D, eftersom permanent hyperkalcemi har satts i samband med negativa effekter på fostrets utveckling.

### Amning

Kalcium och vitamin D<sub>3</sub> passerar över i bröstmjölks. Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Tridepos ska inte användas under amning.

## Fertilitet

### Alendronat

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de gradvis utsöndras under flera år. Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och därmed mängden som kan utsöndras tillbaka till den systemiska cirkulationen är direkt relaterad till dosen bisfosfonat och till hur lång tid behandlingen pågår (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende risken för foster hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst på skelett, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Inga studier har gjorts med avseende på hur risken påverkas av olika parametrar, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling och befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral).

### Kalcium/vitamin D<sub>3</sub>

Normala endogena halter av kalcium och vitamin D anses inte ha några negativa effekter på fertiliteten.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra eller använda maskiner. Vissa biverkningar som har rapporterats med alendronat kan dock påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionerna mot på Tridepos kan variera mellan individer (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Alendronat 70 mg tablett

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

[Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$  inklusive enskilda fall)]

<b>Immunsystemet:</b>	<i>Sällsynta:</i> överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem
<b>Metabolism och nutrition:</b>	<i>Sällsynta:</i> symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande tillstånd. <sup>§</sup>
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>	<i>Vanliga:</i> huvudvärk, yrsel <sup>†</sup> <i>Mindre vanliga:</i> dysgeusi <sup>†</sup>
<b>Ögon:</b>	<i>Mindre vanliga:</i> ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)
<b>Öron och balansorgan:</b>	<i>Vanliga:</i> vertigo <sup>†</sup> <i>Sällsynta:</i> osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonatklassbiverkning)
<b>Magtarmkanalen:</b>	<i>Vanliga:</i> buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar <i>Mindre vanliga:</i> illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena <sup>†</sup> <i>Sällsynta:</i> esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinal PUB (perforation, sår, blödning) <sup>§</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	<i>Vanliga:</i> alopeci <sup>†</sup> , pruritus <sup>†</sup> <i>Mindre vanliga:</i> hudutslag, erytem



	<i>Sällsynta</i> : hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys <sup>‡</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>	<i>Mycket vanliga</i> : muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) vilken ibland kan vara svår <sup>†§</sup>
	<i>Vanliga</i> : ledsvullnad <sup>†</sup>
	<i>Sällsynta</i> : osteonekros i käken <sup>‡§</sup> , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonatklassbiverkning) L
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</b>	<i>Vanliga</i> : asteni <sup>†</sup> , perifert ödem <sup>†</sup>
	<i>Mindre vanliga</i> : övergående symtom som vid en akutfasreaktion (myalgi, sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber), vanligtvis i samband med behandlingsstart <sup>†</sup>
<p><sup>§</sup> Se avsnitt 4.4</p> <p><sup>†</sup> Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i läkemedels- respektive placebogrupper.</p> <p>* Se avsnitt 4.2 och 4.4</p> <p><sup>‡</sup> Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.</p> <p>L Rapporterade efter marknadsgodkännandet.</p>	

#### Kalcium/kolekalciferol-tabletter

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

<b>Immunsystemet:</b>	<i>Ingen känd frekvens</i> : (kan inte beräknas från tillgängliga data): Överkänslighetsreaktioner såsom angioödem eller laryngealödem.
<b>Metabolism och nutrition:</b>	<i>Mindre vanliga</i> : Hyperkalcemi och hyperkalciuri.
<b>Magtarmkanalen:</b>	<i>Sällsynta</i> : Förstoppning, flatulens, illamående, buksmärter och diarré.
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	<i>Sällsynta</i> : Pruritus, utslag och urtikaria.

#### Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion löper risk för hyperfosfatemi, njursten och nefrokalcinos.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

### Alendronat-tablett 70 mg

Hypokalcemi, hypofosfatemi och biverkningar i övre delen av mag-tarmkanalen såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus kan uppstå vid peroral överdosering.

Det finns ingen specifik information tillgänglig med avseende på behandling vid överdosering med alendronat. Mjök eller antacida bör ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation bör man inte framkalla kräkning och patienten ska hållas i upprätt läge.

### Kalcium/kolekalciferol-tablett

Överdoser kan leda till hypervitaminos och hyperkalcemi. Symtom på hyperkalcemi kan vara anorexi, törst, illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärta, muskelsvaghet, trötthet, mental påverkan, polydipsi, polyuri, skelettsmärta, nefrokalcinos, njursten, och i allvarliga fall hjärtarytmier. Extrem hyperkalcemi kan leda till koma och död. Långvariga höga kalciumnivåer kan leda till irreversibel njurskada och kalkinlagring i mjukdelarna.

Behandling av hyperkalcemi: behandlingen med kalcium och vitamin D måste avbrytas. Även behandling med tiaziddiuretika, litium, vitamin A, vitamin D och hjärtglykosider måste avbrytas. Behandla genom rehydrering och, beroende på allvarlighetsgrad, enskild eller kombinerad behandling med loopdiuretika, bisfosfonater, kalcitonin och kortikosteroider. Serumelektrolyter, njurfunktion och diures måste övervakas. Vid allvarlig förgiftning bör EKG och CVP övervakas kontinuerligt.

## 5 . FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alendronsyra, kalcium och kolekalciferol, sekvenspreparat  
ATC-kod: M05BB05

### Alendronat 70 mg

Alendronat är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

#### *Behandling av postmenopausal osteoporos*

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausal kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk studiedesign (n=994) och dessutom FIT-studien (*Fracture Intervention Trial*: n=6 459).

I de initiala effektstudierna med alendronat 10 mg per dag ökade den genomsnittliga bentätheten jämfört med placebo, och efter tre år var skillnaden 8,8 %, 5,9 % och 7,8 % för ryggrad, lårbenshals respektive trokanter. Total bentäthet i kroppen ökade också signifikant. Andelen patienter med en eller flera kotfrakturer hade minskat med 48 % bland dem som behandlades med alendronat jämfört med de patienter som behandlades med placebo. I den tvååriga förlängningsstudien fortsatte bentätheten att öka i ryggraden och trokanter, medan bentätheten i lårbenshalsen och i resterande kroppen bibehölls.

FIT-studien innefattade två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg per dag under två års tid och sedan 10 mg per dag i ett eller två år därutöver):

- FIT 1: en treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade haft minst en kot(kompressions)fraktur före studiens start. I den här studien reducerade alendronat dagligen incidensen av  $\geq 1$  ny kotfraktur med

47% (alendronat 7,9% jämfört med placebo 15,0%). Dessutom, konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1% jämfört med 2,2%, en reduktion med 51%).

- FIT 2: en fyraårsstudie med 4 432 patienter som hade låg benmassa, men som inte hade haft någon kotfraktur vid studiens start. I den här studien sågs en signifikant skillnad vid en subgruppsanalys av osteoporotiska kvinnor (37% av den globala populationen som motsvarar den ovan givna definitionen av osteoporos) i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0% jämfört med placebo 2,2%, en reduktion med 56%) och i incidensen  $\geq 1$  kotfraktur (2,9% jämfört med 5,8%, en reduktion med 50%).

Bisfosfonater har visat sig minska risken för frakturer när det ges i kombination med tillskott av kalcium och vitamin D.

#### *Laboratorievärden*

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

#### *Pediatrisk population*

Natriumalendronat har studerats hos ett litet antal patienter yngre än 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning av natriumalendronat hos barn och ungdomar med osteogenesis imperfecta.

#### Kalcium/kolekalciferol

Vitamin D ökar absorptionen av kalcium i tarmen.

Administrering av kalcium och vitamin D<sub>3</sub> motverkar den ökning av bisköldkörtelhormon (PTH) som orsakas av kalciumbrist och som leder till ökad benresorption.

En klinisk studie på ineliggande patienter med D-vitaminbrist tydde på att ett dagligt intag av 1000 mg kalcium och 800 IE kolekalciferol under 6 månader normaliserade värdet av den 25-hydroxylerade metaboliten av vitamin D<sub>3</sub>, reducerade sekundär hyperparatyreoidism samt sänkte alkaliska fosfataser.

En dubbelblind, placebokontrollerad studie på 18 månader som omfattade 3 270 institutionaliserade kvinnor i åldern 84 +/- 6 år som fick tillägg av vitamin D (800 IE/dag) och kalciumfosfat (motsvarande 1 200 mg kalcium/dag) visade en signifikant minskning av PTH-utsöndring. Efter 18 månader utfördes en "intention-to-treat"-analys som visade 80 höftfrakturer i kalcium/vitamin D-gruppen och 110 höftfrakturer i placebogruppen (p=0,004).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Alendronat

#### *Absorption*

Jämfört med en intravenös referensdos var den orala biotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,7 % vid doser från 5 till 40 mg som gavs efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Den orala biotillgängligheten för alendronat hos män (0,6 %) var ungefär densamma som hos kvinnor.

Biotillgängligheten minskade på likande sätt till uppskattat 0,46 % respektive 0,39 % när alendronat gavs en timme eller en halvtimme före en standardiserad frukost. I osteoporosstudier var alendronat effektivt när det gavs minst 30 minuter före den första måltiden eller drycken för dagen.

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

Hos friska personer påverkade inte peroralt prednisolon (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) den perorala biotillgängligheten av alendronat i någon kliniskt betydande omfattning (en medelökning från 20 % till 44 %).

#### *Distribution*

Studier på råttor visar att alendronat initialt distribueras till mjukdelarna efter intravenös administrering av 1 mg/kg, varefter det snabbt omfördelas till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state är minst 28 liter hos människa, exklusive skelettet. Efter terapeutiska perorala doser är koncentrationen av läkemedel i plasma för låg för analytisk detektion (<5 ng/ml). Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78 %.

#### *Metabolism*

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

#### *Eliminering*

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

#### *Karakteristika hos patienter*

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte lagras i skelettet snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättningsavreglering av upptaget i skelettet ses efter kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig är det troligt att eliminering av alendronat via njuren kommer att vara lägre hos patienter med nedsatt njurfunktion på samma sätt som hos djur. Därför kan en något högre ackumulering av alendronat i skelettet förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Kalcium

Absorption: Mängden av kalcium som absorberas via mag-tarmkanalen är ca 30 % av den orala dosen.

Distribution och metabolism: 99 % av mängden kalcium i kroppen är bundet i skelett och tänder.

Återstående 1 % återfinns i den intra- och extracellulära vätskan. Ungefär 50 % av det totala kalciuminnehållet i blodet föreligger i den fysiologiskt aktiva joniserade formen, med ca 10 % komplexbundet till citrat, fosfat eller andra anjoner och återstående 40 % bundet till proteiner, huvudsakligen albumin. Biotillgängligheten av kalcium kan öka något om det tas i samband med en måltid.

Eliminering: Kalcium elimineras via feces, urin och svett. Utsöndringen via njuren beror på glomerulär filtrering och tubulär återabsorption av kalcium.

#### Kolecalciferol

Absorption: Vitamin D absorberas enkelt i tunntarmen.

Distribution och metabolism: Kolecalciferol och dess metaboliter cirkulerar i blodet bundet till ett specifikt globulin. Kolecalciferol metaboliseras via hydroxylering i levern till den aktiva formen

25-hydroxikolekalciferol, vilken sedan metaboliseras vidare i njurarna till 1,25-dihydroxykolekalciferol. 1,25-dihydroxikolekalciferol är den metabolit som orsakar ökad kalciumabsorption. Icke-metaboliserat vitamin D lagras i fett- och muskelvävnad.

Eliminering: Vitamin D utsöndras via feces och urin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Alendronat

Preklinisk data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenocitet. Studier på råttor visade att behandling med alendronatsyra under dräktighet var förknippat med dystoki under partus, vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där råttor fick höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

#### Kalcium/kolekalciferol

För vitamin D har teratogena effekter iakttagits i djurstudier vid doser som är avsevärt högre än det terapeutiska dosintervallet för människa. Det finns ingen ytterligare information av betydelse för säkerhetsvärderingen utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

## 6 . FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Alendronattablett

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

#### Kalcium/kolekalciferol-tablett

*Kärna:*

Maltodextrin

Kroskarmellosnatrium

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

all-rac-alfa-tokoferol

Sackaros

Medellångkedjiga triglycerider

Natriumstärkelseoktenylsuccinat (E1450)

Kiseldioxid

Natriumaskorbat

*Dragering:*

Hypromellos

Makrogol

Paraffin

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

30 månader

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i ett ogenomskinliga PVC/PE/PVDC-bliester förslutna med aluminiumfolie. Varje bliester innehåller en alendronattablett och sex kalcium/kolekalciferol-tabletter. Varje bliesterbubbla har en dagmarkering (Dag 1, Dag 2, ..., Dag 7) för administrering i ordningsföljd.

Förpackningsstorlekar är förpackningar med 4 bliester i en kartong och förpackningar med 12 bliester i en kartong. Varje bliester innehåller 1 alendronattablett och 6 kalcium/kolekalciferol-tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7 . INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viatris AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm

### **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 52530

### **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 2016-08-11  
Förnyat godkännande: 2021-06-02

### **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-12-08