

DEL VI SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN (RMP; per läkemedelspreparat)

Format och innehåll i sammanfattningen av riskhanteringsplanen

Sammanfattningen av riskhanteringsplanen (del VI) innehåller information baserad på de uppgifter som anges i riskhanteringsplanens moduler SI och SVIII samt i riskhanteringsplanens delar IV och V.

Sammanfattningen av riskhanteringsplanen gäller alla produkter; alendronsyra, kombinationer med alendronsyra och alfacalcidol samt alendronsyra-/kolekalciferolprodukter, eftersom säkerhetsriskerna härrör sig till den aktiva substansen, alendronsyra.

Rutinmässiga åtgärder för att minimera riskerna anses tillräckliga för varje enskild säkerhetsrisk.

Se dessutom nedanstående avsnitt (för varje produkt) VI.3 "Sammanfattning av säkerhetsriskerna" samt VI.4 "Sammanfattning av åtgärder för minimering av riskerna förknippade med varje enskild säkerhetsrisk".

VI.1 Sammanfattning av sjukdomens epidemiologi

På grund av sin globala utbreddhet anses **osteoporos** hos postmenopausala kvinnor och hos män vara ett allvarligt hot mot folkhälsan. För närvarande lider uppskattningsvis mer än 200 miljoner människor av osteoporos runt om i världen. Ca 30 % av alla postmenopausala kvinnor i USA och Europa lider av osteoporos. Minst 40 % av dessa kvinnor och 15-30 % av alla män kommer att uppleva åtminstone ett benbrott till följd av benskörhet under resten av sitt liv. Befolkningens ständiga åldrande på global nivå kommer att leda till en betydande ökning av osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Ett första benbrott har visat sig utgöra en betydande risk för nya benbrott.

VI.2. Sammanfattning över existerande data gällande effekt

Ansökningarna gäller aktiva substanser som varit i kliniskt bruk redan länge. Alendronsyra som sådant eller i kombination med vitamin D är en effektiv behandling av osteoporos.

Dessutom antas tabletter med en fast kombination av läkemedel vara ett behändigare alternativ för patienterna än att ta de olika läkemedlen som separata tabletter. Detta ökar kompliansen eftersom det minskar antalet tabletter som ska tas.

VI.3. Sammanfattning av säkerhetsriskerna

Betydande, identifierade säkerhetsrisker	Fakta	Förebyggande åtgärder
Osteonekros i käken	Osteonekros i käken, i allmänhet förknippad med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider. Osteonekros i käken har även rapporterats hos patienter med osteoporos och som fått orala bisfosfonater.	Ordinerande läkare bör försäkra sig om att alla cancerpatienter uppsöker tandläkare för kontroll med avsikt att utreda om någon form av tandvård behövs innan behandling med bisfosfonater sätts in. Läkaren bör också se till att patienter som inte har cancer uppsöker tandläkare för kontroll om deras tandtillstånd är dåligt. Under en behandling med bisfosfonater ska patienterna upprätthålla en god munhygien, uppsöka tandläkare för

	<p>Under behandlingen bör patienter med dåliga tänder om möjligt undvika invasiv tandvård. Hos patienter som utvecklar osteonekros i käken när de får bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra detta tillstånd.</p>	<p>regelbundna kontroller och rapportera den behandlande läkaren om alla eventuella munsymtom, som en lös tand, smärta/tandvärk eller svullnad. Tandläkare bör vara medvetna om de risker som gäller patienter som behandlas med bisfosfonater, och bör begränsa antalet tandingrepp samt hålla eventuella ingrepp möjligast lindriga.</p> <p>Risken för osteonekros i käken kan eventuellt minskas (utan negativ inverkan på den terapeutiska effekten) genom en sänkning av dosen bisfosfonater, en förkortning av bisfosfonatbehandlingen eller en förlängning av dosintervallet.</p>
Hypokalcemi	<p>Till följd av alendronats positiva effekter att öka benmineraliseringen kan minskning av serumkalcium och serumfosfat uppstå speciellt hos patienter med glukokortikoid behandling, eftersom kalsiumabsorptionen kan då vara reducerad. Dessa minskningar av serummineraler är vanligen lindriga och asymtomatiska. I sällsynta fall har emellertid symtomatisk hypokalcemi rapporterats, vilken då har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerade tillstånd (t.ex. hypoparathyroidism, brist på vitamin D ochkalciummalabsorption).</p>	<p>Eventuell hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat sätts in. Andra problem med mineralmetabolismen (som brist på vitamin D och hypoparathyroidism) kräver också effektiv behandling. Hos patienter med dessa tillstånd ska serumkalcium och symtom på hypokalcemi följas under behandlingen med alendronat. Hypokalcemi kan undvikas eller lindras med hjälp av tillskott av vitamin D och kalcium. Dessa kosttillskott ska sättas in ca två veckor före administrering av bisfosfonat. Läkemedlet får inte användas för behandling av patienter med hypokalcemi.</p>
Biverkningar i esofagus	<p>Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och som krävt sjukhusvård) som esofagit, esofagussår eller esofaguserosioner, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter som behandlats med alendronat.</p>	<p>Läkaren ska uppmärksamma alla tecken eller symtom på möjliga esofagusreaktioner. Patienterna ska instrueras om att sluta ta alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation som dysfagi, smärta vid sväljning, retrosternal</p>

	Risken för svåra biverkningar i esofagus tros vara större hos patienter som inte tar alendronat på ett korrekt sätt och/eller fortsätter att ta alendronat efter att typiska symtom för esofagusirritation har utvecklats.	smärta eller ny/förvärrad halsbränna. Det är ytterst viktigt att patienten får fullständiga doseringsanvisningar och att han/hon förstår dessa. Patienterna ska informeras om att risken för esofagusbiverkningar kan öka om alla instruktioner inte följs korrekt.
		<u>Läkemedlet ska användas enligt givna instruktioner.</u> P.g.a. risken för esofagussår får patienterna inte tugga på tablettorna eller låta dem smälta i munnen. Dessutom får detta läkemedel inte användas av patienter med avvikelser i esofagus eller med andra faktorer som kan fördröja passagen genom esofagus, såsom striktur eller akalasi.

Möjliga risker av betydelse	Fakta
Atypiska femurfrakturer	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater (s.k. klasseffekt), främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, och därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning för bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utvärderas för eventuell inkomplett femurfraktur.
Förmaksflimmer	Förmaksflimmer (s.k. klasseffekt) har rapporterats i samband med bruk av vissa bisfosfonater. Risken för en möjlig utveckling av förmaksflimmer i samband med bruk av alendronat är inte känt.
Överkänslighetsreaktioner	Läkemedlet är kontraindicerat hos patienter med känd

	överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som ingår i preparatet. Följande biverkningar har rapporterats: överkänslighetsreaktioner som urtikaria och angioödem.
Biverkningar som rör ögonen	Fall av ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit) har rapporterats.

Viktig information som saknas	Fakta
Bruk i samband med graviditet och amning	Produkter med alendronsyra får inte användas i samband med graviditet eller amning. Överdoser av D-vitaminderivat bör undvikas under pågående graviditet eftersom långvarig hyperkalcemi hos fostret kan orsaka fysiska handikapp, mental efterblivenhet, supravulvulär aortstenos och retinopati.
Behandling av patienter under 18 år	Preparat med alendronsyra får inte användas vid behandling av barn och ungdomar.

VI.4 Sammanfattning av åtgärder för minimering av riskerna förknippade med varje enskild säkerhetsrisk

Alla läkemedelspreparat har en produktresumé (SmPC) riktad till läkare, farmaceutisk personal och annan hälso- och sjukvårdspersonal. Den innehåller detaljerad information om bruk av läkemedlet, risker förknippade med läkemedlet och rekommendationer för åtgärder avsedda för att minska dessa risker. Bipacksedeln (PL) presenterar samma information i förkortad form och med ett mer alldagligt och lättfattat språk. Dessa dokument innehåller information om de rutinåtgärder för minimering av riskerna som bör vidtas.

Detta läkemedel har inga andra åtgärder för minimering av riskerna utöver dem som anges i SmPC:n och PL:n.

Säkerhetsrisk	Rutinmässiga åtgärder för minimering av riskerna	Övriga åtgärder för minimering av riskerna
Osteonekros i känen	Märkning: Ifrågavarande risk poängteras i SmPC:ns avsnitt 4.4 <i>Varningar och försiktighet</i> och 4.8 <i>Biverkningar</i> . Receptbelagt läkemedel.	Inga andra åtgärder.
Hypokalcemi	Märkning: Ifrågavarande risk poängteras i SmPC:ns avsnitt 4.3 <i>Kontraindikationer</i> , avsnitt 4.4 <i>Varningar och försiktighet</i> , avsnitt 4.8 <i>Biverkningar</i> och avsnitt 4.9 <i>Överdoser</i> . Receptbelagt läkemedel.	Inga andra åtgärder.
Biverkningar i esofagus (gäller preparat som tas via munnen)	Märkning: Ifrågavarande risk poängteras i SmPC:ns avsnitt 4.3 <i>Kontraindikationer</i> , avsnitt 4.4 <i>Varningar och försiktighet</i> , avsnitt 4.8 <i>Biverkningar</i> och avsnitt 4.9	Inga andra åtgärder.

	<p><i>Överdoseri</i>ng.</p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	
Atypiska femurfrakturer	<p>Märkning: [Avsnitt 4.2 <i>Dosering och administrerings</i>sätt] innehåller information om att varje enskild patients behov av fortsatt bisfosfonatbehandling bör utvärderas med jämna mellanrum. Detta gäller speciellt fall där behandlingen pågått i minst fem års tid. Varning [avsnitt 4.4 <i>Varningar och försiktighet</i>] gällande risk för atypiska femurfrakturer och omnämnande av denna risk som klasseffekt i SmPC:n [avsnitt 4.8 <i>Biverkningar</i>].</p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	Inga andra åtgärder.
Förmaksflimmer	<p>Rutinmässiga farmakovigilansåtgärder räcker till för att identifiera risker förknippade med alendronsyra och kombinationsprodukter med alendronsyra och vitamin D.</p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	Inga andra åtgärder.
Överkänslighetsreaktioner	<p>Märkning: Ifrågavarande risk poängteras i SmPC:ns avsnitt 4.3 <i>Kontraindikationer</i> och avsnitt 4.8 <i>Biverkningar</i>.</p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	Inga andra åtgärder.
Biverkningar som rör ögonen	<p>Märkning: Ifrågavarande risk poängteras i SmPC:ns avsnitt 4.8 <i>Biverkningar</i>.</p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	Inga andra åtgärder.
Bruk i samband med graviditet och amning	<p>Märkning: Information ges i SmPC:ns avsnitt 4.6 <i>Fertilitet, graviditet och amning</i>; alendronsyra och kombinationspreparat med alendronsyra och vitamin D får inte användas under graviditet och amning.</p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	Inga andra åtgärder.
Behandling av patienter under	<p>Märkning: Information ges i</p>	Inga andra åtgärder.

18 år	<p>avsnitt 4.2. Bruk av alendronsyra och alendronsyra-/kolekalciferolpreparat rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år p.g.a. bristfälliga data gällande säkerhet och effekt i samband med pediatrik osteoporos.</p> <p><u>Bruk av kombinationer med alendronsyra och alfakalcidol är dessutom kontraindicerat vid behandling av barn och ungdomar. Denna kontraindikation nämns även i avsnitt 4.3.</u></p> <p>Receptbelagt läkemedel.</p>	
-------	---	--

VI.5 Utvecklingsplan efter beviljande av försäljningstillstånd

Ej relevant.

VI.6 Sammandrag över alla uppdateringar som gjorts i riskhanteringsplanen sedan den första versionen

Version	Orsak till uppdateringen	Uppdateringens art	Avsnitt som berörs
Version 1.0, 21 februari 2012 gällande bisfosfonater	Version 1.0 var en gemensam EU-RMP för alla bisfosfonater (INN: alendronsyra, klodronsyra, pamidronsyra, risedronsyra). På begäran av de myndigheter som ansvarar för läkemedelsregistrering gjordes en första RMP gällande alendronsyra, alendronsyra-/kolekalciferolpreparat och kombinationer med alendronsyra och alfakalcidol (version 1.0, 6 augusti 2012).	Formell uppdatering.	Omfattningen av RMP:n, dokumentets rubrik
Version 1.0, 6 augusti 2012 gällande alendronsyra / alendronsyra-/kolekalciferolpreparat samt kombinationer med	Versionen uppdaterades till 2.0 för att poängtera att denna EU-RMP för alendronat och dess kombinationer är en fortsättning på EU-RMP:n för	Formell uppdatering.	Uppdatering av dokumentets versionsnummer på pärmsbladet och i sidhuvudet.

alendronsyra och alfakalcidol	bisfosfonater.		
Version 2.0, 6 augusti 2012 gällande alendronsyra / alendronsyra- /kolekalciferolpreparat samt kombinationer med alendronsyra och alfakalcidol	Den kliniska studien gällande effekt av alendronsyra- /kolekalciferolkombinationer slutförd.	Information från studien gällande effekt av kombinationer med alendronsyra och kolekalciferol lades till i RMP:n. Dessutom uppdaterades RMP:n att motsvara EU:s nyaste modellbotten för riskhanteringsplaner.	Omorganisering av alla avsnitt och/eller uppdatering av dem i jämförelse med version 2.0, som baserade sig på GVP:s modellbotten. Uppdatering av modul SIII "Exponering vid klinisk prövning" i del II och bilagor 3 och 4 i del VII.