

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat Sandoz Veckotablett 70 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 70 mg alendronsyra (som natriumtrihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, märkt "ALN 70" på en sida. Tablettens diameter är ca 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alendronat Sandoz Veckotablett är avsett för vuxna för behandling av postmenopausal osteoporos. Alendronat minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 70 mg tablett per vecka.

Patienterna ska instrueras att om de glömmer en dos Alendronat Sandoz Veckotablett, som ska tas en gång i veckan, ska de ta en tablett på morgonen efter att de kommit ihåg. De får dock inte ta två tabletter samma dag utan bör återgå till att ta en tablett per vecka, på den veckodag som de ursprungligen valt.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Patienterna ska ges tillägg av kalcium och D-vitamin om kosten är otillräcklig (se avsnitt 4.4).

Äldre

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt eller säkerhetsprofil för alendronat. Därför behövs ingen dosjustering hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med kreatininclearance över 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

Natriumalendronat rekommenderas inte för användning hos barn under 18 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt vid tillstånd i samband med pediatrik osteoporos (se även avsnitt 5.1).

Alendronat Sandoz Veckotablett 70 mg har inte undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

Administreringsätt

Oral användning.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat

Alendronat Sandoz Veckotablett skall tas på fastande mage omedelbart efter uppstigandet på morgonen och endast tillsammans med vanligt vatten, minst 30 minuter före dagens första måltid, dryck eller andra läkemedel. Det är troligt att andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel reducerar absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

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

- Alendronat Sandoz Veckotablett ska endast sväljas tillsammans med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) vid uppstigandet.
- Alendronat Sandoz Veckotablett ska sväljas hel. Tabletterna ska inte tuggas, sugas på eller lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna ska inte ligga ner förrän efter dagens första måltid, vilken ska vara minst 30 minuter efter intag av tablett.
- Patienterna ska inte ligga ner inom 30 minuter efter intag av Alendronat Sandoz Veckotablett.
- Alendronat Sandoz Veckotablett ska inte tas vid sänggåendet eller innan man stiger upp för dagen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

Alendronat kan ge lokal irritation i slemhinnan i övre delen av magtarmkanalen. Eftersom det finns risk för förvärrad underliggande sjukdom ska försiktighet iakttas om alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre magtarmkanalen, som dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår, eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig sjukdom i magtarmkanalen som sår, aktiv blödning i magtarmkanalen eller kirurgiskt ingrepp i övre magtarmkanalen annat än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus, bör forskrivare basera beslutet om alendronatbehandling på en individuell nytta/risk bedömning.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård) som esofagit, esofagussår eller esofaguserosioner, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter som behandlats med alendronat. Läkaren ska därför uppmärksamma alla tecken eller symtom på möjlig esofagusreaktion. Patienterna ska instrueras om att sluta ta alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation som dysfagi, smärta vid sväljning, retrosternal smärta eller ny/förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

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. Det är mycket viktigt att fullständiga instruktioner angående administreringen ges till, och

förstås av, patienten (se avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om att risken för problem i esofagus kan öka om de inte följer dessa instruktioner.

Trots att någon ökad risk inte har observerats i omfattande kliniska studier, har det förekommit rapporter efter godkännande om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, vissa av dem allvarliga och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

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 som fått orala bisfosfonater.

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

- bisfosfonatens potens (högst för zoledronsyra), administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes.

Dental undersökning med lämplig preventiv tandvård bör övervägas innan behandling med orala bisfosfonater sätts in hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. Hos patienter som utvecklar osteonekros i käken när de står på bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra detta tillstånd. För patienter som behöver genomgå tandingrepp finns det inga tillgängliga data som antyder att utsättning av bisfosfonatbehandling skulle minska risken för osteonekros i käken.

Klinisk bedömning av behandlande läkare bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient, baserad på individuell risk-nyttabedömning.

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom smärta eller flytning, eller kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Skelett-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Erfarenhet efter marknadsföring visar att dessa symtom i sällsynta fall varit svåra och/eller lett till arbetsförmåga (se avsnitt 4.8). Tiden tills symtomen började uppträda varierade från en dag till flera månader efter behandlingsstart. De flesta patienterna fick symtomlindring efter avslutad behandling. En mindre grupp fick återfall av symtomen när samma läkemedel eller annan bisfosfonat sattes in igen.

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 förekomma var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. 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 av

bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i väntan 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 lumske och alla patienter med sådana symtom bör utredas för inkomplett femurfraktur.

Atypiska frakturer av andra ben

Atypiska frakturer av andra ben, såsom ulna och tibia, har också rapporterats hos patienter som erhållit långtidsbehandling. Som vid atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och en del patienter upplever prodromal smärta före den kompletta frakturen. Vid fall med ulnafrakturer kan dessa inträffa i samband med upprepad stressbelastning vid långvarig användning av gånghjälpmedel.

Hudreaktioner

Efter marknadsföringen har det rapporterats sällsynta fall av svåra hudreaktioner, bl.a. Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Nedsatt njurfunktion

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

Metabolism av ben och mineral

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas. Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat sätts in (se avsnitt 4.3). Andra problem med mineralmetabolism (som brist på vitamin D och hypoparathyroidism) ska också behandlas effektivt innan alendronat sätts in. Hos patienter med dessa tillstånd ska serumkalcium och symtom på hypokalcemi följas under behandlingen med alendronat.

Med tanke på de positiva effekterna av alendronat när det gäller ökning av benmineralisering, kan minskning av serumkalcium och serumfosfat uppstå, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider och hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligen lindriga och asymtomatiska. I sällsynta fall har emellertid symtomatisk hypokalcemi rapporterats, vilken då och då har varit allvarlig och ofta uppstått hos patienter med predisponerande tillstånd (t.ex. hypoparathyroidism, brist på vitamin D och vid kalciummalabsorption).

Det är därför särskilt viktigt att försäkra sig om att patienter som tar glukokortikoider har tillräckligt intag av kalcium och vitamin D.

Alendronat Sandoz Veckotablett innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidigt intag är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumtillägg, antacida och vissa perorala läkemedel kommer att påverka absorptionen av alendronat. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av alendronat innan de tar något annat peroralt läkemedel (se avsnitt 4.2).

Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner kan förväntas. Ett antal patienter i kliniska studier 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.

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts, men alendronat användes i kliniska studier samtidigt med ett antal andra vanligt förekommande receptbelagda läkemedel utan bevis för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter.

Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Alendronat ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter från alendronat utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alendronat ska inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de gradvis utsöndras över en period av år.

Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och sålunda mängden som finns tillgänglig för utsöndring tillbaka i stora kretsloppet är direkt relaterad till dosen bisfosfonat och varaktigheten av användningen (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. Betydelsen av variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling till befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), för risken har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alendronat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledvärk [se avsnitt 4.8]) som har rapporterats med alendronat kan dock påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Individuella reaktioner på alendronat kan variera (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en ettårsstudie på postmenopausala kvinnor med osteoporos var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat veckotablett (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) likvärdiga.

I två treårsstudier med nästan identisk utformning, med postmenopausala kvinnor (alendronat 10 mg: n=196; placebo: n=397) var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat 10 mg dagligen och placebo likvärdiga.

Biverkningar som rapporterades av provarna som möjliga, troliga eller definitivt relaterade till läkemedlet presenteras nedan om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudierna eller hos $\geq 1\%$ av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg dagligen och med en incidens som var högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

	<i>Ettårsstudien</i>		<i>Treårsstudierna</i>	
	<i>Alendronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Placebo</i>
	<i>70 mg</i>	<i>10 mg dagligen</i>	<i>10 mg</i>	<i>(n=397)</i>
	<i>veckotablett</i>	<i>(n=370)</i>	<i>dagligen</i>	<i>%</i>
	<i>(n=519)</i>	<i>%</i>	<i>(n=196)</i>	<i>%</i>
	<i>%</i>		<i>%</i>	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Buksmärta	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5

	<i>Ettårsstudien</i>		<i>Treårsstudierna</i>	
	<i>Alendronat 70 mg veckotablett (n=519) %</i>	<i>Alendronat 10 mg dagligen (n=370) %</i>	<i>Alendronat 10 mg dagligen (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
Sura uppstötningar	1,9	2,4	2,0	4,3
Illamående	1,9	2,4	3,6	4,0
Bukspänning	1,0	1,4	1,0	0,8
Förstoppning	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarré	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagi	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulens	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrit	0,2	1,1	0,5	1,3
Ventrikelsår	0,0	1,1	0,0	0,0
Esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletal</i>				
Muskuloskeletal smärta (skelett, muskel eller led)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkramper	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologiska</i>				
Huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Följande biverkningar har också rapporterats vid kliniska studier och/eller efter marknadsföring:

Frekvenserna definieras som:

- Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)
- Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$, inklusive isolerade fall)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner, bl.a. nässelutslag och angioödem

Metabolism och nutrition

Sällsynta: symtomatisk hypokalcemi, i allmänhet i samband med predisponerande tillstånd^s

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel[†]

Mindre vanliga: smakstörningar[†]

Ögon

Mindre vanliga: ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)

Öron och balansorgan

Vanliga: svindel[†]

Mycket sällsynta: osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar

Mindre vanliga: illamående, kräkning, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, blod i avföringen (melena)[†]

Sällsynta: esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinal PUB (perforationer, sår, blödningar)^s

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: håravfall[†], klåda[†]

Mindre vanliga: hudutslag, erythema

Sällsynta: hudutslag med fotosensitivitet, svåra hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys[‡]

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: muskuloskeletal smärta (i skelett, muskel eller led) som ibland är svår^{†§}

Vanliga: svullna leder[†]

Sällsynt: osteonekros i käken^{‡§}, atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning)[‡]

Ingen känd frekvens: atypiska frakturer av andra ben

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni[†], perifert ödem[†]

Mindre vanliga: övergående symtom som vid en akutfasreaktion (muskelsmärta, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) oftast i samband med behandlingsstart[†]

§ Se avsnitt 4.4

† Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i den aktiva kontrollgruppen respektive placebogruppen.

* Se avsnitt 4.2 och 4.4

‡ Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.

‡ Rapporterade efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Även om sjukdomsmekanismen är oklar tyder konsekventa evidens från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långvarig behandling med bisfosfonater för postmenopausal osteoporos, i synnerhet efter en behandlingstid på tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (biverkning av bisfosfonater) är fortfarande sällsynt.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och biverkningar i övre magtarmkanalen som uppkörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ventrikelsår kan uppkomma vid oral överdosering.

Behandling

Det finns ingen specifik information tillgänglig angående behandling av överdosering med alendronat. Mjölklösning eller antacida bör ges för att binda alendronat. Men tanke på risken för esofagusirritation ska kräkning inte framkallas och patienten ska placeras i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater
ATC-kod: M05BA04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Alendronat Sandoz Veckotablett, natriumalendronattrihydrat, är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning. Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker. Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

Osteoporos definieras som bentäthet vid höft eller ryggrad 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) visades i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från basvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1% (95% konfidensintervall: 4,8, 5,4%) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4% (95% konfidensintervall: 5,0, 5,8%) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen 10 mg dagligen var 2,3% och 2,9% vid lårbenshalsen samt 2,9% och 3,1% i hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökad bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), och i *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

Ökningen av bentätheten med alendronat 10 mg dagligen jämfört med placebo i de initiala effektstudierna var efter tre år 8,8%, 5,9% och 7,8% i ryggrad, lårbenshals respektive trochanter. Total bentäthet i kroppen ökade också signifikant. Hos de patienter som behandlades med alendronat minskade andelen patienter som fick en eller flera kotfrakturer med 48% (alendronat 3,2% jämfört med placebo 6,2%). I den tvååriga förlängningen av dessa studier fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka. Dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen.

FIT-studien omfattade två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare ett eller två år).

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade minst en kot(kompressions)fraktur före studiens start. I den här studien reducerade alendronat dagligen incidensen av ≥ 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 vilka hade låg benmassa men inte 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 uppfyllde den ovan givna definitionen av osteoporos) i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0% jämfört

med placebo 2,2%, en reduktion med 56%) och i incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9% jämfört med 5,8%, en reduktion med 50%).

Laboratorievärden

I kliniska studier sågs asymtomatiska, lätta och övergående sänkningar av S-kalcium och S-fosfat hos cirka 18 respektive 10% av patienterna som tog alendronat 10 mg/dag jämfört med 12 respektive 3% av dem som tog placebo. Dock var incidensen av minskningar i S-kalcium till $<2,0$ mmol/l och S-fosfat till $<0,65$ mmol/l jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrik population

Alendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning hos barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64 % vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten minskade till uppskattade 0,46 % och 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 dagens första måltid eller dryck. 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, gav inte peroralt prednisolon (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt meningsfull förändring av peroral biotillgänglighet av alendronat (en medelökning från 20 % till 44 %).

Distribution

Studier på råttor visar att alendronat initialt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men omdistribueras sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen.

Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state, exklusive ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av läkemedel i plasma efter terapeutiska perorala doser är för låga 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 (^{14}C) alendronat, utsöndrades cirka 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar och ingen eller lite radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos på 10 mg, var njurclearance av alendronat 71 ml/min och systemisk clearance översteg inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationer minskade med mer än 95 % inom 6 timmar efter intravenös administrering.

Man uppskattade att den slutgiltiga halveringstiden hos människa överstiger 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.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mätnad av upptaget i ben ses efter kronisk dosering med kumulativa intravenösa

doser upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig är det troligt att, som hos djur, elimination av alendronat via njurarna kommer att minska hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Därför kan en något högre ackumulering av alendronat i ben förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier på honråttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med dystoki hos moderdjuren under partus vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där råttor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Karragen
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i OPA-Aluminium-PVC/Aluminium blister som finns i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Blister: 2, 4, 6, 8, 12, 14 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25383

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-06-05

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-05