

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller motsvarande 70 mg alendronatsyra (som 91,37 mg natriumalendronat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, platt, oval tablett med dimensionen 14 x 8 mm, präglad på ena sidan med ”70”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos. Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering är en 70 mg tablett en gång i veckan. 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, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg skall endast tas med vanligt vatten minst 30 minuter före dagens första mål, dryck eller andra läkemedel. Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se 4.5).

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

- Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg ska endast sväljas med ett fullt glas vatten (minst 200 ml) vid uppstigandet.
- Tabletterna ska endast sväljas hela. Patienterna ska inte krossa eller tugga tablettens eller låta tablettens lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienten ska inte ligga ner förrän efter dagens första mål, vilket skall vara minst 30 minuter efter intag av tablettens.

- Patienten ska inte ligga ner inom 30 minuter efter att de tagit Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg.
- Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg ska inte tas vid sänggående eller före uppstigande för dagen.

Patienten bör ges tillskott av kalcium och D-vitamin om kostintaget är otillräckligt (se 4.4).

Användning hos äldre: I kliniska studier fanns ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt- eller säkerhetsprofilen för alendronat. Därför behövs ingen dosjustering för äldre.

Användning vid nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering behövs hos patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) som är större än 35 ml/min. Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där GFR är mindre än 35 ml/minut, eftersom erfarenhet saknas.

Pediatrik population: Alendronat rekommenderas inte till barn under 18 år p g a otillräcklig data vad gäller säkerhet och effekt i samband med pediatrik osteoporos (se avsnitt 5.1).

Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg har inte undersökts vid behandling av glucokortikoid-inducerad osteoporos.

Administreringsätt

Sväljes.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

Alendronat kan orsaka lokala irritationer i slemhinnan i övre gastrointestinala kanalen. På grund av risken för förvärrande av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iaktas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre gastrointestinala kanalen, som dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom som magsår, aktiva gastrointestinala blödningar eller kirurgiska ingrepp i övre gastrointestinala kanalen andra än pylorusplastik (se 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus, bör forskrivare basera beslutet om alendronatbehandling på individuell nytta/risk-bedömning.

Biverkningar i esofagus (ibland allvarliga som kräver sjukhusvård), esofagit, esofagussår och – erosion, som i sällsynta fall följts av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter som behandlas med alendronat. Därför bör läkare vara uppmärksamma på alla tecken eller symtom på möjliga esofagusreaktioner, och patienten bör instrueras att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritationer, som dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta eller nytillkommen/förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter att ta alendronat efter symtom på esofagusirritationer. Det är mycket viktigt

att fullständig doseringsinformation ges till och förstås av patienten (se 4.2). Patienten bör informeras om att underlåtenhet att följa dessa instruktioner kan öka risken för esofagusproblem.

Även om ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier, har sällsynta rapporter om ventrikel- och duodenalsår förekommit efter godkännandet av originalpreparatet, en del svåra och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, som vanligen sätts i samband med tandutdragning och/eller lokala infektioner (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av patienterna hade också fått behandling med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

Följande riskfaktorer ska övervägas när man utvärderar en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- potensen för bisfosfonater (högst för zoledronsyra), administreringsätt (se ovan) och kumulativ dos.
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- bakgrund med tandsjukdomar, dålig oral hygien, peridontala sjukdomar, invasiv tandvård och dåligt passande tandprotes.

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med orala bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken.

Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient, baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

Under bisfosfonatbehandling ska alla patienter uppmuntras till att upprätthålla god munhygien, gå på rutinkontroller och rapportera eventuella orala symtom såsom dental rörlighet, 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 kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Skelett-, led- och muskelsmärter har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenheter efter godkännandet har dessa symtom sällan varit allvarliga och/eller gjort patienten arbetsförmögen (se 4.8). Tidsrymden fram till symtomens uppträdande varierade från en dag till många månader efter behandlingens påbörjande. Hos de flesta patienter upphörde symtomen efter att behandlingen avbrutits. Hos en mindre grupp återkom symtomen när behandlingen återupptogs med samma läkemedel eller annat bisfosfonat.

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 inträffa 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 lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, 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 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 lumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Hudreaktioner

Sedan marknadsföring har det förekommit sällsynta rapporter om allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Missad dos

Patienterna bör informeras om att ifall de missar en dos Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg, så ska de ta en tablett morgonen efter att de kommit ihåg. De ska inte ta två tabletter samma dag utan återgå till att ta en tablett i veckan på rätt dag enligt originalschemat.

Nedsatt njurfunktion

Alendronat rekommenderas inte till patienter med dålig njurfunktion där GFR är mindre än 35 ml/minut, (se 4.2).

Metabolism av ben och mineral

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och ålder bör övervägas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat påbörjas (se del 4.3). Andra sjukdomar som påverkar mineralmetabolism (till exempel D-vitaminbrist och hypoparatyroidism) bör också behandlas effektivt innan behandling påbörjas. Hos patienter med dessa åkommor bör man kontrollera nivån av S-kalcium och symtom på hypokalcemi under behandling med Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg.

På grund av alendronats positiva effekt på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av serumkalcium och fosfater äga rum särskilt hos patienter som använder glukokortikosteroider hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Denna minskning är vanligen liten och asymtomatisk. Dock har det i sällsynta fall rapporterats om symtomatisk hypokalcemi som ibland har varit allvarlig och uppträtt hos patienter med predisponerande faktorer (till exempel hypoparatyroidism, D-vitaminbrist och malabsorption av kalcium). Det är därför särskilt viktigt att säkerställa adekvat intag av kalcium och D-vitamin hos patienter som behandlas med glukokortikoider.

Alendronat Bluefish innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 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 (även mineralvatten), kalciumtillskott, antacida och vissa perorala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg innan något annat peroralt läkemedel tas (se 4.2 och 5.2).

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

Eftersom användning av NSAID associeras med gastrointestinal irritation ska man vara försiktig vid samtidig användning med alendronat.

Även om inga specifika studier av interaktion utfördes, användes alendronat i kliniska studier tillsammans med en lång rad ofta förskrivna läkemedel utan belägg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Alendronat ska inte användas under graviditet. Det finns inga eller begränsad data från användning av alendronat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjölks hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alendronat bör 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 Bluefish har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (till exempel dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledsmärta (se avsnitt 4.8) som har rapporterats med Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg kan dock påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Individuella reaktioner på Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg kan variera (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en ettårsstudie av postmenopausala kvinnor med osteoporos var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat veckotablett 70 mg (n=519) och alendronat 10 mg/dag (n=370) likvärdiga.

I två nästintill identiskt utformade treårsstudier av postmenopausala kvinnor (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat 10 mg/dag och placebo likvärdiga.

Biverkningar som rapporterades av prövarna som möjligt, troligt eller definitivt läkemedelsrelaterade presenteras nedan om de uppträdde hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien, eller hos $\geq 1\%$ av de patienter som behandlades med alendronat 10 mg/dag och med större incidens än hos patienter som gavs placebo i treårsstudien:

	Ettårsstudien		Treårsstudien	
	Alendronat Veckotablett 70 mg (n = 519)	Alendronat 10 mg/dag (n = 370)	Alendronat 10 mg/dag (n = 196)	Placebo (n = 397)
	%	%	%	%
<i>Gastrointestinala</i>				
Buksmärta	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
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
Magsår	0,0	1,1	0,0	0,0
Esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletala</i>				
Muskel-skeletal (ben, muskel, led) smärta	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologiska</i>				
Huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabell över biverkningar

Även följande biverkningar rapporterades under kliniska studier och/eller efter godkännande:

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga (>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)

<i>Immunsystemet</i>	<i>Sällsynta:</i> överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem.
<i>Metabolismen och näringstillförseln</i>	<i>Sällsynta:</i> symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande faktorer.§
<i>Nervsystemet</i>	<i>Vanliga:</i> huvudvärk, yrsel†. <i>Mindre vanliga:</i> dysgeusi†
<i>Ögon</i>	<i>Mindre vanliga:</i> ögoninflammation (uveit, sklerit eller episklerit).
<i>Öron och hörselgångar</i>	<i>Vanliga:</i> vertigo†. <i>Mycket sällsynta:</i> Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning).

<i>Magtarmkanalen</i>	<p><i>Vanliga:</i> bukmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänningar, sura uppstötningar.</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena†</p> <p><i>Sällsynta:</i> esofagusstrikturer*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforationer, sår och blödningar).§</p>
<i>Hud och subkutanvävnad</i>	<p><i>Vanliga:</i> alopeci†, pruritus†</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> utslag, erytema</p> <p><i>Sällsynta:</i> utslag med fotosensivitet, allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys‡</p>
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	<p><i>Mycket vanliga:</i> muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) en smärta som ibland är allvarlig†§</p> <p><i>Vanlig:</i> ledsvullnad†</p> <p><i>Sällsynta:</i> osteonekros i käken‡§; atypisk subtrokantän och diafyseal femorala frakturer (bisfosfonat klassad biverkning) ⊥</p>
<i>Allmänna symtom och reaktioner vid behandlingsstället</i>	<p><i>Vanliga:</i> asteni†, perifera ödem†</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> övergående symtom som vid akutfasreaktion (myalgi, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber), vanligen i samband med behandlingens början†.</p>
<p>§Se avsnitt 4.4 †Frekvensen vid kliniska studier var likvärdig för läkemedels- och placebogrupper. *Se avsnitt 4.2 och 4.4 ‡Denna biverkan identifierades vid en undersökning efter lansering av läkemedlet. Frekvensen av sällsynta biverkningar baserades på relevanta kliniska studier. ⊥Identifierade i undersökningar efter lansering.</p>	

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
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala biverkningar såsom som upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus kan uppstå vid peroral överdosering.

Hantering

Ingen specifik information finns tillgänglig om överdosering med alendronat. Mjolk eller antacida bör ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör hållas i upprätt läge.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bisfosfonater, för behandling av skelettsjukdomar.
ATC-kod: M05B A04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Alendronat Bluefish Veckotablett 70 mg, natriumalendronattrihydrat, är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildningen. 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 standardavvikelseenheter (SD) under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Den terapeutiska likvärdigheten hos alendronat veckotablett 70 mg (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) demonstrerades i en ettårig multicenterstudie av postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från basvärdet av bentäthet i ländryggen efter ett år var 5,1 % (95 % CI: 4,8, 5,4 %) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4 % (95 % CI: 5,0, 5,8 %) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Genomsnittsökningen av bentäthet var 2,3 % respektive 2,9 % i lårbenshalsen och 2,9 % respektive 3,1 % i hela höften hos gruppen som fick 70 mg en gång i veckan jämfört med gruppen som fick 10 mg dagligen. De två behandlingsgrupperna var också jämförbara ifråga om ökning av bentäthet i övriga skeletala delar.

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

Ökningen av bentäthet 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 studierna fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka. Dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen.

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

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade minst en kot(kompressions)fraktur före studiens början. I denna studie reducerade alendronat dagligen incidensen av ≥ 1 ny kotfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % jämfört med placebo 15,0 %). Dessutom konstaterades en statistiskt signifikant minskning av incidensen höftfrakturer (1,1 % jämfört med 2,2 %, en minskning med 51 %).
- FIT 2: En fyraårsstudie med 4 432 patienter vilka hade låg benmassa men inte hade haft någon kotfraktur vid studiens början. 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 ≥ 1 kotfraktur (2,9 % jämfört med 5,8 %, en minskning med 50 %).

Resultat av laboratorieprover

I kliniska studier observerades asymtomatiska, små och övergående minskningar av kalcium och fosfat i serum hos 18 respektive 10 % av de patienter som behandlades med 10 mg alendronsyra dagligen jämfört med cirka 12 respektive 3 % av de som fick placebo. Incidensen av minskningarna av serumkalcium till < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och serumfosfat till ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) var dock likvärdig i båda behandlingsgrupperna.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Jämfört med intravenös referensdos var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64 % vid doser mellan 5 och 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före 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 då det gavs minst 30 minuter före första måltiden eller drycken för dagen.

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

Hos friska personer gav inte peroralt prednisolon (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt meningsfull förändring av den perorala biotillgängligheten 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 snabbt omredistribuerades till skelettet eller utsöndrades i urinen. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state exklusive ben är minst 28 liter hos en 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 belegg för att alendronat metaboliseras hos djur eller människa.

Eliminering

Efter intravenös engångsdos av (¹⁴C)alendronat utsöndrades cirka 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar och ingen eller lite radioaktivitet återfanns i avföringen. Efter intravenös engångsdos om 10 mg var njurclearance av alendronat 71 ml/min och systematisk clearance översteg inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationerna minskade med mer än 95 % inom 6 timmar efter intravenös administrering. Den slutgiltiga halveringstiden hos en människa uppskattas överstiga 10 år, vilket avspeglar utsöndringen 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 människan.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur sågs inga tecken på mättnings i upptaget i ben efter en kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser på upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig så är det troligt att, liksom hos djur, elimineringen av alendronat via njuren 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

Icke-kliniska data avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och carcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människor. Studier på honråttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet kunde kopplas till dystoki under partus vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där råttor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevans för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al blister

Förpackningar med 2, 4, 8, 12, 40 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O.Box 49013, 10028, Stockholm, Sverige.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26709

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-03-20/2014-03-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-19