

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat STADA 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg alendronsyra (som natriumalendronattrihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 98,75 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit till benvit, kapselformad tablett, präglad med "AN 10" på ena sidan och företags-loggotyp på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos.
Alendronat minskar risken för kot- och höftfrakturer.

Behandling av osteoporos hos män vid ökad risk för frakturer. En minskning i incidensen av vertebral, men inte av icke-vertebrala frakturer har visats.

Profylax av glukokortikoid-inducerad osteoporos (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Post-menopausal osteoporos:

Rekommenderad dosering är 10 mg en gång dagligen.

Osteoporos hos män med ökad risk för frakturer:

Rekommenderad dosering är 10 mg en gång dagligen.

Glukokortikoidinducerad osteoporos:

För postmenopausala kvinnor som inte får östrogenbehandling är den rekommenderade dosen en 10 mg tablett dagligen. För andra populationer, se produktresumé för preparat som innehåller 5 mg alendronat.

Behandlingslängd

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 bör få tillägg av kalcium och D-vitamin, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre

I kliniska studier fanns ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt- eller säkerhetsprofilerna för alendronat. Därför är ingen dosjustering nödvändig för äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) över 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där GFR är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig.

Pediatrisk population

Alendronat rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt vid tillstånd i samband med juvenil osteoporos (se även avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Endast för oral användning.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat

Alendronsyra ska 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 avsnitt 4.5).

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Se även avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Esofagusreaktioner (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård har krävts) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur har rapporterats hos patienter som får alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta eller nytillkommen/förrädd halsbränna.

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

Trots att ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier, har det (efter godkännandet) rapporterats om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några svåra och med komplikationer. Ett orsakssamband kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, som vanligtvis sätts i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som får behandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av dessa patienter hade också fått behandling med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

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

- Potensen av bisfosfonaten (högst för zoledronsyra), administrationsväg (se ovan) och kumulativ dos.
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, periodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassade tandproteser.

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.

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

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.

Skelett-, led- och/eller muskelvärk har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Av erfarenheter efter marknadsföring har dessa symtom sällan varit allvarliga och/eller invalidiserande (se avsnitt 4.8).

Tiden till start på symtomen varierade från en dag till flera månader efter behandlingsstart. De flesta patienter blev besvärsfria efter utsättning. En undergrupp fick tillbaka symtomen när de fick samma läkemedel igen eller en annan 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 ljumske, 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 ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Efter godkännande har det förekommit sällsynta rapporter om allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

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

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist, åldrande och kortikosteroid-användning bör beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom vitamin D-brist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt. Hos patienter med dessa tillstånd bör serum kalcium och symptom på hypokalcemi kontrolleras under behandling med alendronat.

På grund av alendronats positiva effekter på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som tar kortikosteroider och hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. Dock har det i sällsynta fall rapporterats om symptomatisk hypokalcemi, som tillfälligtvis har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerade tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och vid kalciummalabsorption).

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

Hjälpämnen

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. 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), kalciumsupplement, antacida och vissa perorala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av alendronat innan något annat peroralt läkemedel tas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom användning av NSAID är förknippat med gastrointestinala besvär ska försiktighet iakttas vid samtidig behandling med alendronat.

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.

Specifika interaktionsstudier har inte utförts, men alendronat användes i kliniska studier samtidigt med en mängd andra vanligen förskrivna läkemedel utan belägg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Alendronat ska inte användas under graviditet.

Det finns inte tillräckligt med data angående användning av alendronat hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inga direkt skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling eller postnatal utveckling. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om alendronat utsöndras i bröstmjolk hos människa. Alendronat ska inte användas av kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Dock kan vissa biverkningar som har rapporterats för alendronsyra påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Den individuella responsen på alendronsyra kan variera (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

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

I två nästintill identiskt utformade treårsstudier, med 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 proverna som möjligt, troligt eller definitivt relaterade till läkemedlet presenteras nedan om de förekom hos ≥ 1 % i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien eller hos ≥ 1 % av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg/dag och med en incidens högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

	<i>Ettårsstudien</i>		<i>Treårsstudierna</i>	
	<i>Alendronat veckotablett 70 mg (n=519) %</i>	<i>Alendronat 10 mg/dag (n=370) %</i>	<i>Alendronat 10 mg/dag (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Gastrointestinala</i>				
Buksmärtor	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
Oesofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletala</i>				
Muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led)	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

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

I detta avsnitt är biverkningsfrekvensen definierad enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$); mycket sällsynta ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande tillstånd^s.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel[†].

Mindre vanliga: Dysgeusi[†].

Ögon

Mindre vanliga: Ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit).

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

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo[†].

Magtarmkanalen

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

Mindre vanliga: Illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena[†].

Sällsynta: Esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforationer, sår, blödningar)[§].

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Alopeci[†], klåda[†]

Mindre vanliga: Utslag, erytem

Sällsynta: Hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys[‡].

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: Muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) vilken ibland kan vara svår^{†§}.

Vanliga: Ledsvullnad[†]

Sällsynta: Osteonekros i käken^{‡§}, atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning)[⊥].

Allmänna symtom och/eller reaktioner vid administreringsstället

Vanliga: Asteni[†], perifert ödem[†]

Mindre vanliga: Övergående symtom som vid en akutfasreaktion (myalgi, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) vanligtvis 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 upptäcktes efter godkännande för försäljning. Frekvensen sällsynt baseras på data från kliniska prövningar.

[⊥]Rapporterade efter marknadsföring.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i detta läkemedel, 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 medelvärde för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), likaväl som 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 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 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 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 reduktion med 50 %).

Osteoporos hos män med ökad risk för frakturer

Effekten av alendronat 10 mg en gång dagligen hos män med osteoporos (31-87 år, medelålder 63 år, n=241) utvärderades i en tvåårig studie. Efter två års behandling med alendronat 10 mg/dag ökade bentätheten i medeltal med 5,3 % i ryggraden, 2,6 % i lårbenshalsen, 3,1 % i trochanter och 1,6 % för skelettet som helhet jämfört med placebo ($p < 0,001$ för samtliga mätbara punkter). Effekten av alendronat på bentätheten var oberoende av ålder, etnicitet, gonadfunktion, ursprunglig bentäthet eller ursprunglig benomsättning. Som säkerhetsmarkör utvärderades incidensen av nya vertebrala frakturer.

I en retrospektiv analys (bedömd utifrån kvantitativ röntgenundersökning) dokumenterades en ny fraktur (0,8 %) bland patienter behandlade med alendronat, jämfört med sex nya frakturer (7,1 %) för placebo ($p=0,017$). Längdminskningen var mindre efter behandling med alendronat jämfört med placebo (-0,6 mm respektive 2,4 mm, $p=0,02$). Det sågs ingen effekt på icke-vertebrala frakturer.

Glukokortikoidinducerad osteoporos

Långtidsanvändning av steroider associeras ofta med utveckling av osteoporos och medföljande frakturer. Detta inträffar hos både män och kvinnor i alla åldrar. Effekten av alendronat 10 mg och alendronat 5 mg en gång dagligen hos män och kvinnor som behandlats med steroider (som lägst 7,5 mg prednisolon eller motsvarande per dag, median-dos 10 mg/dag) demonstrerades i två ettårsstudier med liknande utseende. I dessa studier ingick totalt 560 patienter mellan 17 och 83 år. Patienterna fick kalcium och vitamin D tillskott. Jämfört med placebo så ökade bentätheten signifikant i ryggraden (2,41 %), lårbenshalsen (2,19 %) och trochanter (1,65 %) hos patienter som behandlades med alendronat 5 mg en gång dagligen. Ökningen i bentäthet med alendronat 10 mg en gång dagligen var densamma som för alendronat 5 mg en gång dagligen hos alla patienter, med undantag av postmenopausala kvinnor som inte behandlades med östrogen. Hos dessa kvinnor var ökningen (jämfört med placebo) med alendronat 10 mg en gång dagligen större än för alendronat 5 mg en gång dagligen i ryggraden (4,11 % respektive 1,56 %) och trochanter (2,84 % respektive 1,67 %). Den frakturförebyggande effekten av ökad bentäthet med alendronat 10 mg eller alendronat 5 mg i kortikosteroidinducerad osteoporos har inte utvärderats.

Alendronat 10 mg och 5 mg var effektivt oberoende av dosen eller längden av användning med steroider. Dessutom var alendronat 10 mg och alendronat 5 mg effektivt oberoende av ålder (<65 år jämfört med ≥ 65 år), kön, ursprunglig bentäthet, ursprunglig benomsättning och samtidig användning av ett flertal av vanliga läkemedel. Hos patienter som fick alendronat i doser upp till 10 mg dagligen och i vilka biopsi utfördes efter ett år, syntes inga tecken på förändringar i skelettets mineraliseringsprocess.

Pediatrik population

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

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 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, 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 om distribueras sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärde 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 om 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. Den slutgiltiga halveringstiden hos människa uppskattas att 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.

Patientkaraktistika

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättnings 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 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 avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och carcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på honråttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med dystoki 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
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna tillhandahålls i triplex blister (PVC/PE/PVDC/Al) förpackning.
14, 28, 30, 56, 98, 112 och 50x1 (endos).

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21349

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2004-12-03
Datum för förnyat godkännande: 2009-12-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-28