

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Alendronat Teva Veckotablett 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 70 mg alendronsyra (som 81,2 mg alendronatnatriummonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit till benvit, rund tablett med plana sidor och fasade kanter, märkt "T" på ena sidan och slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alendronat Teva 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 en gång per vecka.

Om patienterna glömmer att ta en dos av Alendronat Teva Veckotablett 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 en gång per vecka på den veckodag 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-riskbedömning av Alendronat Teva Veckotablett för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Äldre

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad skillnad avseende effekt -eller säkerhetsprofil för alendronat. Därför är ingen dosjustering nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Alendronat Teva Veckotablett för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Detta läkemedel ska inte användas av barn under 18 års ålder. Tillgänglig information om alendronsyra hos pediatrisk population beskrivs i avsnitt 5.1.

Administreringssätt
Oral användning.

För att uppnå adekvat absorption av alendronat:

Alendronat Teva Veckotablett 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 avsnitt 4.5).

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

- Alendronat Teva Veckotablett skall endast sväljas med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) vid uppstigandet.
- Alendronat Teva Veckotablett ska endast sväljas hela. Patienterna skall inte krossa eller tugga tablettens eller lösa upp tablettens i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna skall inte ligga ner inom 30 minuter efter det att de tagit Alendronat Teva Veckotablett och fram till efter dagens första mål.
- Alendronat Teva Veckotablett skall inte tas vid sänggående eller före uppstigande för dagen.

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

Alendronat Teva Veckotablett har inte undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra bisfosfonater, 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 orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av den gastrointestinala kanalen. Eftersom det finns en risk för försämring av den underliggande sjukdomen, skall försiktighet iakttas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre gastrointestinala kanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom såsom magsår eller 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.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård har krävts) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur har rapporterats hos patienter under behandling med alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras om att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta, nytillkommen eller förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

Risken för svåra esofagusbiverkningar tycks vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter att 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 (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, som vanligtvis setts i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som får 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 bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla osteonekros i käken:

- potensen av bisfosfonaten (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.

En 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 osteoporos i käken.

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

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som 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 smärta eller flytning, kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Ben-, led- och muskelsmärter har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenheter efter marknadsföring har dessa symtom sällan varit allvarliga och/eller hämmat det dagliga livet (se avsnitt 4.8). Tiden fram till symtomen uppstod varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. Efter avbruten behandling lindrades symtomen hos de flesta patienterna. Hos vissa patienter återkom symtomen då 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 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 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 individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

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 inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan behandling påbörjas. Hos patienter med dessa tillstånd bör serumkalcium och symptom på hypokalcemi kontrolleras under behandling med Alendronat Teva Veckotablett.

På grund av alendronats positiva effekt på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som använder 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 ibland har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerade tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, D-vitaminbrist och kalciummalabsorption).

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

Vid uppföljning efter marknadsintroduktionen har det förekommit sällsynta rapporter om allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Hjälpämne

Natrium

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

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.

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

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

Det finns inga eller en begränsad mängd data angående användning av alendronat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3). Alendronat Teva Veckotablett ska inte användas under graviditet.

Amning

Uppgift saknas om alendronat/metaboliter passerar över i bröstmjölken hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alendronat Teva Veckotablett ska inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de succesivt utsöndras under en period av år. Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och därmed mängden som finns tillgänglig för frisläppning tillbaka till systemcirkulationen är direkt relaterad till dosen och längden av bisfosfonatbehandling (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende fetal risk hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst skeletala, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Effekterna av olika variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling till befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), med avseende på risk har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alendronat Teva Veckotablett har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan uppleva vissa biverkningar (t ex dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel-, eller ledsmärta (se avsnitt 4.8)) som kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

	Ettårsstudien (%)		Treårsstudierna (%)	
	Alendronat 70 mg tabletter (n=519) %	Alendronat 10 mg/dag (n=370) %	Alendronat 10 mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Magtarmkanalen</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
Esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</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>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabell över biverkningar

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

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda fall)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta	överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria och angioödem
Metabolism och nutrition	Sällsynta	symtomatisk hypokalcemi, i allmänhet i samband med predisponerande förhållanden [§]
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk, yrsel [†]
	Mindre vanliga	dysgeusi [†]
Ögon	Mindre vanliga	ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)
Öron och balansorgan	Vanliga	vertigo [†]
	Mycket sällsynta	osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Magtarmkanalen	Vanliga	buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar
	Mindre vanliga	illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosion*, melena [†]
	Sällsynta	esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforationer, sår, blödningar) [§]
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	alopeci [†] , klåda [†]
	Mindre vanliga	hudutslag, erytem
	Sällsynta	hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [‡]
Muskuloskeletal 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 symtom 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 har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering

Specifik information gällande 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 bör hållas i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering, bisfosfonater. ATC-kod: M05BA04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Alendronat Teva Veckotablett, natriumalendronattri-hydrat, 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 standardavvikelse under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat veckotablett (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 % över 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), likaväl som i Fracture Intervention Trial (FIT: n=6 459).

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 %).

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 (8 mg/dl) och S-fosfat till $<0,65$ mmol/l (2,0 mg/dl) likvärdiga i de båda grupperna.

Pediatrik population

Alendronat 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 omdistribueras sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state, exklusive ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av aktiv substans 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 (¹⁴C)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.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättning 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 icke-kliniska studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dostoicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet 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 (E460)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 2, 4, 8, 12 och 40 tabletter. 50 tabletter i endosförpackning för sjukhusbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22806

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-02-10 / 2009-03-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-20