

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat Viatriis Veckotablett 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 70 mg alendronsyra, i form av natriumalendronat.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 150,94 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, bikonvex tablett ca 9,5 mm i diameter, märkt "AD70" på ena sidan och "G" på den motsatta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos.

Alendronat minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 70 mg tablett en gång per vecka. 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.

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.

Patienter med 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.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för natriumalendronat (aktiv substans) för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Detta läkemedel ska inte användas av barn under 18 år. Tillgänglig information för alendronatsyra hos pediatrik population finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Oral administrering

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

Alendronat Viatriis 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 Viatriis Veckotablett skall endast sväljas med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) vid uppstigandet för dagen.
- Alendronat Viatriis Veckotablett skall sväljas hel. Patienterna skall inte krossa eller tugga tablettens 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 tablettens.
- Patienterna skall inte ligga ner inom 30 minuter efter att de har tagit Alendronat Viatriis Veckotablett.
- Alendronat Viatriis Veckotablett skall inte tas vid sänggåendet eller före uppstigandet för dagen.

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

Alendronat 70 mg en gång i veckan har ej undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

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 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi (se även avsnitt 4.4).

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, ska försiktighet iaktas 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 alendronat behandling 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 att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta eller nytillkommen/förrädd 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, vanligtvis i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (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 bör övervägas när individens risk för att utveckla osteonekros i käken bedöms:

- Styrkan hos bisfosfonatpreparatet (högst hos zoledronsyra), administrationsväg (se ovan) samt kumulativ dos.
- Cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning.
- Tidigare tandsjukdom, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt passande tandproteser.

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med perorala 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 behandlingsplan för varje enskild patient baserad på en individuell nytta/risk-bedömning.

Under behandling med bisfosfonater bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla god munhygien, regelbundet besöka tandläkare samt rapportera orala symtom såsom lösa tänder, 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 använder bisfosfonater. Enligt erfarenhet efter marknadsföring har dessa symtom i sällsynta fall varit svåra och/eller funktionsnedsättande (se avsnitt 4.8).

Tiden till symtomdebut har varierat från en dag till flera månader efter behandlingsstart. Efter behandlingsavbrott har symtomen lindrats hos de flesta patienter. Hos vissa patienter återkom symtomen när de på nytt behandlades med samma läkemedel eller ett annat bisfosfonatpreparat.

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 symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Atypiska frakturer av andra ben

Atypiska frakturer av andra ben så som 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 marknadsföring har sällsynta rapporter förekommit om allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Missad dos

Om patienterna glömmer att ta en dos av Alendronat Viatrix Veckotablett skall de instrueras att ta tablett morgonen därpå. De skall inte ta två tabletter samma dag, utan ska återgå till att ta en tablett per vecka, på den veckodag som de ursprungligen valt.

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 Viatrix Veckotablett.

På grund av alendronats positiva effekter på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som tar glukokortikoider, 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 predisponerande tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och vid kalciummalabsorption).

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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 (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.

Eftersom användning av NSAID-preparat är associerad med magtarmirritation, skall försiktighet iakttas vid samtidig användning med alendronat. Även om inga specifika interaktionsstudier har genomförts, har alendronat använts samtidigt med en mängd vanligen förskrivna läkemedel utan belägg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Alendronat skall inte användas under graviditet. Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alendronat skall 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 tillbaks 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 direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan uppleva vissa biverkningar (till exempel dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledsmärta (se avsnitt 4.8) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningar som rapporterades av proverna som möjligen, troligen eller definitivt produktrelaterade presenteras nedan om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien eller hos $\geq 1\%$ 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	alendronat	alendronat	Placebo

	natrium 70 mg en gång/vecka (n = 519) %	10 mg dagligen (n = 370) %	10 mg dagligen (n = 196) %	(n = 397) %
<i>Gastrointestinala</i>				
Buksmäta	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>				
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

Tabell över biverkningar

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

Frekvenser definieras som: [Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Organsystem	Frekvens	
Immunsystemet:	Sällsynta	överkänslighetsreaktioner däribland urtikaria och angioödem
Metabolism och nutrition:	Sällsynta	symtomatisk hypokalcemi, ofta associerad med predisponerande tillstånd. ^s
Centrala och perifera nervsystemet:	Vanliga	huvudvärk, yrsel [†] .
	Mindre vanliga:	dysgeusi [†] .
Ögon:	Mindre vanliga	ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit).
Öron och balansorgan:	Vanliga	svindel [†] .
	Mycket sällsynta	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Magtarmkanalen:	Vanliga	buksmäta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura

		uppstötningar.
	Mindre vanliga:	illamående, kräkning, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena [†]
	Sällsynta:	esofagusstriktur*, orofaryngeal ulceration*, perforation, ulcus och blödning i övre magtarmkanalen [§] .
Hud och subkutan vävnad:	Vanliga	alopeci [†] , pruritus [†]
	Mindre vanliga	hudutslag, erytem.
	Sällsynta	hudutslag med fotosensitivitet, svåra hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [‡] .
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	Mycket vanliga:	muskuloskeletal (skelett, muskel eller led) smärta som ibland kan vara svår ^{†§} .
	Vanliga:	ledsvullnad [†]
	Sällsynta:	osteonekros i käken ^{‡§} , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) [⊥] .
	Ingen känd frekvens	Atypiska frakturer av andra ben
Allmänna symtom och 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 prövningar var jämförbar mellan läkemedels- och placebogrupp. * Se avsnitt 4.2 och 4.4 [‡] Denna biverkning upptäcktes efter godkännande för försäljning. Den sällsynta frekvensen baseras på data från kliniska prövningar [⊥] Identifierad efter marknadsföring		

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 (bisfosfonat klassbiverkning) 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 till:

Läkemedelsverket

4.9 Överdosing

Symptom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala symptom, såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus kan uppstå vid peroral överdosing.

Hantering

Specifik information gällande överdosing med alendronat finns inte tillgänglig. 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 ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering,
Bisfosfonater, ATC kod: M05BA04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen natriumalendronat (trihydrat), 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 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 $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) och S-fosfat till $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrisk 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 ca 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 distributes 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 belegg 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.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att aktiv substans 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, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på honrättor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med dystoki hos modern under partus vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där rättor 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

Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig, grön eller vit, ogenomskinlig PVC/aluminium-blister innehållande 4,8 eller 12 tabletter.

HDPE-burk med polypropylenlock och en eventuell utfyllnad av polyeten innehållande 4, 8, eller 12 eller 100 tabletter (avsedd för dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatri Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-06-02/2010-05-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-05