

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alendronat Viatriis 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg alendronsyre som natriumalendronat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 123,45 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, oval tablett, preget med "AD10" på den ene siden og "G" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av postmenopausal osteoporose.

Behandling av osteoporose hos menn for å redusere risikoen for vertebrale frakturer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av postmenopausal osteoporose:

Anbefalt dose er 10 mg én gang daglig.

Behandling av osteoporose hos menn:

Anbefalt dose er 10 mg én gang daglig.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes regelmessig, basert på individuell nytte/risikoforhold ved bruk av Alendronat Viatriis. Dette gjelder særlig dersom preparatet har vært brukt i 5 år eller mer.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter:

Kliniske studier har ikke vist aldersrelaterte forskjeller med hensyn til effekt eller sikkerhetsprofil for alendronat. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon:

Natriumalendronat (virkestoffet) er ikke anbefalt til barn <18 år grunnet utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt ved tilstander forbundet med pediatrisk osteoporose (se pkt. 5.1).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance >35 ml/minutt. Alendronat anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er <35 ml/minutt, på grunn av manglende erfaring.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

For å oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat:

Alendronat Viatriis må tas kun med vanlig vann og minst 30 minutter før dagens første inntak av mat, drikke eller andre legemidler. Andre drikkevarer (inkludert mineralvann), mat og visse legemidler vil sannsynligvis redusere absorpsjonen av alendronat (se pkt. 4.5).

Følgende må gjøres for å lette transporten til magesekken og dermed redusere risikoen for lokal og øsofageal irritasjon/bivirkninger (se pkt. 4.4):

- Alendronat Viatriis skal svelges med et helt glass vann (minst 200 ml) like etter at pasienten har stått opp om morgenen.
- Alendronat Viatriis skal svelges hel. Pasienten skal ikke knuse eller tygge tabletten eller la tabletten løse seg opp i munnen på grunn av risiko for sårdannelse i munnhule og svelg.
- Pasienten skal ikke legge seg ned før dagens første måltid er inntatt, og tidligst 30 minutter etter at tabletten er tatt.
- Pasienten skal ikke legge seg ned de første 30 minuttene etter inntak av Alendronat Viatriis.
- Alendronat Viatriis skal ikke tas ved sengetid eller før pasienten har stått opp.

Pasientene bør få tilskudd av kalsium og vitamin D dersom tilførselen via kostholdet er utilstrekkelig (se pkt. 4.4).

Alendronat til behandling av glukokortikoidindusert osteoporose er ikke undersøkt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Abnormiteter i øsofagus og andre faktorer som forsinker øsofageal tømming, slik som striktur eller akalasi.
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 30 minutter.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi (se også pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger i øvre del av mage-tarmkanalen

Alendronat Viatriis kan forårsake lokal irritasjon i slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. Fordi det er fare for forverring av den underliggende sykdommen, bør det utvises forsiktighet når alendronat gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus, slik som dysfagi, øsofageal sykdom, gastritt, duodenitt, sår, eller ved nylig (innenfor siste år) alvorlig gastrointestinal sykdom som peptisk sår, aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltraktus enn pyloroplasti (se pkt. 4.3). Hos pasienter med kjent Barrets øsofagus bør forskrivere gjøre en individuell vurdering av nytte og potensiell risiko ved bruk av alendronat.

Øsofageale reaksjoner (i enkelte tilfeller alvorlige og som krever sykehusbehandling), slik som øsofagitt, øsofageale sår og erosjoner, i sjeldne tilfeller etterfulgt av øsofageal striktur, er rapportert hos pasienter som har fått alendronat. Leger bør derfor være oppmerksomme på tegn eller symptomer på mulig øsofageal reaksjon, og pasientene bør instrueres om å avbryte alendronatbehandlingen og oppsøke lege dersom de utvikler symptomer på øsofageal irritasjon slik som dysfagi, smerter ved svelging, retrosternal smerte samt halsbrann eller forverret halsbrann.

Risikoen for alvorlige øsofageale bivirkninger synes å være større hos pasienter som ikke tar alendronat som forskrevet og/eller som fortsetter å bruke alendronat etter å ha fått symptomer som tyder på øsofageal irritasjon. Det er svært viktig at pasientene mottar og forstår fullstendig informasjon om doseringen (se pkt. 4.2). Pasientene bør informeres om at hvis disse instruksjonene ikke følges, øker risikoen for øsofageale problemer.

Selv om det i omfattende kliniske studier ikke er observert økt risiko, er sjeldne tilfeller av gastriske og duodenale sår, enkelte alvorlige og med komplikasjoner rapportert etter markedsføring.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven, hovedsakelig i forbindelse med tanntrekking og/eller lokal infeksjon (inkludert osteomyelitt), er rapportert hos kreftpasienter under behandling med regimer som inkluderer bisfosfonater (primært gitt intravenøst). Mange av disse pasientene ble samtidig behandlet med kjemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven er også rapportert hos osteoporosepasienter som ble behandlet med perorale bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør tas hensyn til ved vurdering av individuell risiko for utvikling av osteonekrose i kjeven:

- bisfosfonatets potens (høyest for zoledronsyre), administreringsvei (se over) og kumulative doser.
- kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking.
- tidligere dentale sykdommer, dårlig munnhygiene, peridontal sykdom, invasive dentale prosedyrer og dårlig tilpasset tannprotese.

Hos pasienter med dårlig tannhelse bør tennene undersøkes og nødvendig forebyggende tannbehandling vurderes før behandling med perorale bisfosfonater.

Invasiv tannbehandling bør om mulig unngås hos pasienter under behandling med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater. Hos pasienter der tannbehandling er nødvendig, foreligger det ingen data som antyder at seponering av bisfosfonatet reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven. Hver pasient bør behandles ut fra en individuell nytte/risikoevaluering på grunnlag av den kliniske vurderingen til behandlende lege.

Under bisfosfonatbehandling bør alle pasienter rådes til å opprettholde god munnhygiene, gå til regelmessige tannundersøkelser og å rapportere alle symptomer i munnen, slik som løsning av tenner, smerte eller hevelser.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Muskel- og skjelettsmerter

Bein-, ledd- og/eller muskelsmerter er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Etter markedsføringen har disse symptomene i sjeldne tilfeller vært alvorlige og/eller invalidiserende (se pkt. 4.8). Tidspunkt for når disse symptomene oppstod varierte fra én dag til flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasientene opplevde symptomlindring etter seponering av behandlingen. En undergruppe fikk tilbakevendende symptomer ved gjenopptak av behandling med det samme legemidlet eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske femurfrakturer

Atypiske subtrokantære frakturer og atypiske diafysefrakturer av femur er rapportert ved behandling

med bisfosfonater, hovedsakelig hos pasienter som får langtidsbehandling mot osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå langs hele femur, fra like under den lille lårbeinsknoten til like over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter minimal eller ingen forutgående traume. Noen pasienter får lår- eller lyskesmerter, ofte forbundet med bildediagnostiske kjennetegn på stressfrakturer, i uker eller måneder før de diagnostiseres med fullstendig femurfraktur. Frakturene er ofte bilaterale. Femur på motsatt side bør derfor undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt fraktur i lårbeinsskaffet. Dårlig tilheling av disse frakturene er også rapportert.

Seponering av bisfosfonatbehandling bør vurderes ved mistanke om atypisk femurfraktur, inntil det foreligger en evaluering av pasienten basert på individuell vurdering av nytte/risiko.

Pasienten skal oppfordres til å rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandling, og alle pasienter med slike symptomer bør evalueres med hensyn til ufullstendig femurfraktur.

Hudreaksjoner

Erfaring etter markedsføring har det vært rapportert sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Uteglemt dose

Pasientene må få beskjed om at hvis de glemmer å ta en dose med Alendronat Viatris, skal de ta én tablett om morgenen dagen etter at de har kommet på det. De må ikke ta to tabletter på samme dag, men fortsette å ta én tablett om dagen, etter den opprinnelige planen.

Nedsatt nyrefunksjon

Alendronat anbefales ikke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er <35 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Bein- og mineralmetabolisme

Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel og alderdom bør vurderes.

Hypokalsemi må korrigeres før behandling med alendronat igangsettes (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser som påvirker mineralmetabolismen (slik som vitamin D-mangel og hypoparatyreoidisme) bør også være behandlet. Hos pasienter med slike forstyrrelser bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi overvåkes under behandling med Alendronat Viatris.

På grunn av alendronats positive effekter på økning av beinmineraler, kan reduksjoner i serumkalsium og fosfat forekomme, spesielt hos pasienter som bruker glukokortikoider og derfor kan ha redusert kalsiumabsorpsjon. Disse reduksjonene er vanligvis små og asymptomatiske. Det er imidlertid rapportert sjeldne tilfeller av symptomatisk hypokalsemi, av og til alvorlige, og oftest hos pasienter med predisponerende tilstander (f.eks. hypoparatyreoidisme, vitamin D-mangel og kalsiummalabsorpsjon).

Det er derfor spesielt viktig å sikre et tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D hos pasienter som behandles med glukokortikoider.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er sannsynlig at mat og drikke (inkludert mineralvann), kalsiumtilskudd, antacider og visse andre perorale legemidler kan påvirke absorpsjonen av alendronat hvis de blir tatt samtidig. Pasientene må derfor vente minst 30 minutter etter at de har tatt alendronat før de tar andre perorale legemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ingen andre klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner forventes. I kliniske studier fikk flere pasienter østrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) mens de brukte alendronat. Ingen bivirkninger som kunne settes i sammenheng med samtidig bruk ble sett.

Da bruk av NSAIDs er forbundet med gastrointestinal irritasjon, bør det utvises forsiktighet ved samtidig bruk med alendronat.

Selv om spesifikke interaksjonsstudier ikke er utført, er alendronat brukt samtidig med en rekke vanlige legemidler i kliniske studier uten at det er sett uønskede, kliniske interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Alendronat skal ikke brukes under graviditet. Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av alendronat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronat gitt til drektige rotter forårsaket hypokalsemirelatert dystoki (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om alendronat/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det nyfødte barnet/spedbarnet kan ikke utelukkes. Alendronat bør ikke brukes av ammende kvinner.

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeres i beinets matriks, og derifra frigjøres de gradvis i løpet av en periode på flere år. Mengden bisfosfonat som inkorporeres i bein hos voksne, og dermed mengden som er tilgjengelig for frigjøring tilbake til den systemiske sirkulasjonen, er direkte relatert til dosen og varigheten av bruk av bisfosfonat (se pkt. 5.2). Det er ingen data på føtal risiko hos mennesker. Det er imidlertid en teoretisk risiko for føtal skade, hovedsakelig på skjelett, hvis en kvinne blir gravid etter å ha gjennomført behandling med bisfosfonat. Det er ikke undersøkt hvilken effekt variabler som tid fra avsluttet bisfosfonatbehandling til unnfangelse, type bisfosfonat som ble brukt og administrasjonsmåte (intravenøs versus peroral) har på risikoen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alendronat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Enkelte bivirkninger rapportert med alendronat kan imidlertid påvirke enkelte pasienters evne til å kjøre eller håndtere maskiner. Den individuelle responsen på alendronat kan variere (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en 1-årig studie med postmenopausale kvinner med osteoporose, var de overordnede sikkerhetsprofilene tilsvarende for alendronat 70 mg én gang ukentlig (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370).

I to nesten identisk utformede 3-årige studier med postmenopausale kvinner (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397), var de overordnede sikkerhetsprofilene tilsvarende for alendronat 10 mg daglig og placebo.

Bivirkninger rapportert av utprøverne som mulig, sannsynligvis eller definitivt relatert til legemidlet er vist nedenfor dersom de forekom hos ≥ 1 % i en av behandlingsgruppene i den 1-årige studien eller hos

≥1 % av pasienter som ble behandlet med alendronat 10 mg daglig og med en høyere insidens enn hos pasienter som fikk placebo i de 3-årige studiene.

	1-årig studie		3-årige studier	
	Alendronat 70 mg én gang ukentlig (n=519) %	Alendronat 10 mg daglig (n=370) %	Alendronat 10 mg daglig (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
magesmerter	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
syrerefluks	1,9	2,4	2,0	4,3
kvalme	1,9	2,4	3,6	4,0
oppblåst mage	1,0	1,4	1,0	0,8
forstoppelse	0,8	1,6	3,1	1,8
diaré	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
gastritt	0,2	1,1	0,5	1,3
magesår	0,0	1,1	0,0	0,0
øsofageale sår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
smerter i skjelett, muskler eller ledd	2,9	3,2	4,1	2,5
muskelkramper	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
hodepine	0,4	0,3	2,6	1,5

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er også rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring:

Frekvensene er definert som følger: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet:	Sjeldne	overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria og angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	Sjeldne	symptomatisk hypokalsemi, ofte i forbindelse med predisponerende tilstander [§]
Nevrologiske sykdommer:	Vanlige	hodepine, svimmelhet [†]
	Mindre vanlige	dysgeusi [†]
Øyesykdommer:	Mindre vanlige	øyebetennelser (uveitt, skleritt, episkleritt)
Sykdommer i øre og labyrint:	Vanlige	vertigo [†]
Gastrointestinale sykdommer:	Vanlige	magesmerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagale sår*, dysfagi*, oppblåst

		mage, syrerrefluks
	Mindre vanlige	kvalme, oppkast, gastritt, øsofagitt*, øsofagale erosjoner*, melena [†]
	Sjeldne	øsofagal striktur*, orofaryngal ulcerasjon*, øvre gastrointestinale PUBs (perforasjon, sår, blødning) [§]
Hud- og underhudssykdommer:	Vanlige	alopesi [†] , pruritus [†]
	Mindre vanlige	utslett, erytem
	Sjeldne	utslett med lysømfintlighet, alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse [‡]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	Svært vanlige	smerter i bein, muskler eller ledd som enkelte ganger er kraftige ^{†§}
	Vanlige	hevelser i ledd [†]
	Sjeldne	osteonekrose i kjeven ^{‡§} ; atypiske subtrokantære frakturer og diafysefrakturer av femur (klassebivirkning for bisfosfonater) [⊥]
	Svært sjeldne	osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Vanlige	asteni [†] , perifert ødem [†]
	Mindre vanlige	forbigående symptomer som en respons i en akutt fase (myalgi, utilpasshet og i sjeldne tilfeller feber), spesielt i forbindelse med behandlingsstart [†]
[§] Se pkt. 4.4 [†] Frekvensen i kliniske studier var tilsvarende i legemiddel- og placebogruppen. [*] Se pkt. 4.2 og 4.4 [‡] Denne bivirkningen ble identifisert ved hjelp av legemiddelovervåking etter markedsføring. Frekvensen sjelden ble estimert ut ifra relevante kliniske studier. [⊥] Rapportert etter markedsføring.		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Peroral overdosering kan forårsake hypokalsemi, hypofosfatemi og bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus som mageproblemer, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller sår.

Behandling

Det er ingen spesifikk informasjon tilgjengelig vedrørende behandling av overdosering med alendronat. Melk eller antacida bør gis for å binde alendronat. På grunn av risiko for øsofageal irritasjon bør brekninger ikke induseres, og pasienten skal stå oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A04

Virkningsmekanisme

Alendronat er et bisfosfonat som i dyrestudier avleires under osteoklaster i områder med beinresorpsjon. Det hemmer beinresorpsjonen uten direkte effekt på beindannelsen. Da beinresorpsjon og beindannelse er koblet til hverandre, nedsettes også beindannelsen men i mindre grad enn resorpsjonen. Dette fører til en progressiv økning av beinmassen med normal beinstruktur. Alendronat innleires i beinmatriks, hvor det er farmakologisk inaktivt.

Hos rotter var laveste dose alendronat som påvirket beinmineraliseringen (førte til osteomalasi), 6000 ganger større enn den antiresorptive dosen. Det tilsvarende forholdet for etidronat var 1 til 1. Disse dataene tyder på at alendronat administrert i terapeutiske doser høyst sannsynlig ikke induserer osteomalasi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Osteoporose hos postmenopausale kvinner

Behandling med alendronat hos postmenopausale kvinner medfører biokjemiske endringer, som indiserer doseavhengig hemming av beinresorpsjonen. Disse biokjemiske endringene returnerte til utgangsnivået allerede 3 uker etter seponering av behandling med alendronat til tross for den lange retensjonen av alendronat i bein.

I studier av opptil 5 års varighet reduserte alendronat 10 mg/dag de biokjemiske markørene for beinresorpsjon med ca. 50-70 % i løpet av 3-6 måneder til et nivå tilsvarende det som ses hos friske premenopausale kvinner. Markører for beindannelsen ble likeledes redusert med 25-50 % etter 6-12 måneder. Det nye nivået for beinresorpsjon og beindannelse ble opprettholdt i resten av behandlingsperioden med alendronat.

Effekt på beinmineralitet

I kliniske studier medførte alendronat 10 mg én gang daglig i 3 år til økt beinmineralitet (BMD) hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Etter 3 års behandling med alendronat 10 mg/dag, var det en økning (versus placebo) i BMD på ca. 8,8 % i columna lumbalis, 5,9 % i collum femoris, 7,8 % i trochanter, 2,25 % i underarmen og 2,5 % i hele kroppen. I den 2-årige forlengelsen av disse studiene førte behandling med alendronat 10 mg/dag til fortsatt økt BMD i columna spinalis og trochanter (absolutt ytterligere stigning mellom 3 og 5 år: Columna spinalis 0,94 %, trochanter 0,88 %). BMD i collum femoris, i underarmen og i hele kroppen ble opprettholdt.

Virkningen av alendronat var lik uavhengig av alder, rase, initial beinomsetningshastighet, nyrefunksjon og bruk sammen med et bredt spekter av andre legemidler.

Etter seponering av alendronat etter 1-2 års behandling ble det verken observert ytterligere økning i beinmasse eller økt beintap. Disse dataene tyder på at daglig behandling med Alendronat Viatrix må fortsette for å oppnå progressiv økning av beinmassen.

Effekt på frakturforekomst

Alendronat medfører samme reduksjon av forekomst av både vertebrale og ikke-vertebrale frakturer hos pasienter som ikke har hatt fraktur og hos pasienter med tidligere vertebral fraktur.

Analyse av samlede 3 års data fra de to største behandlingsstudiene, hvor varierende doser alendronat ble gitt til postmenopausale kvinner, viste følgende resultater: 48 % reduksjon i antall pasienter som utviklet én eller flere vertebrale frakturer (alendronat 3,2 % versus placebo 6,2 %). Hos pasienter som utviklet vertebrale frakturer var høydetapet mindre hos de som ble behandlet med alendronat (5,9 mm versus 23,3 mm). Samlede data fra 5 studier med 2-3 års varighet viste reduksjon på 29 % i antall ikke-vertebrale frakturer (alendronat 9,0 % versus placebo 12,6 %).

3 års behandling med alendronat (5 mg/dag de første 2 årene, 10 mg/dag det 3. året) hos postmenopausale kvinner med osteoporose (som har hatt minst én vertebral kompresjonsfraktur) førte til en reduksjon i forekomsten av frakturer: Andelen pasienter som opplevde minst én ny vertebral fraktur (alendronat 8,0 % versus placebo 15,0 %, en reduksjon på 47 %), minst to nye vertebrale frakturer (0,5 % versus 4,9 %, en reduksjon på 90 %), enhver klinisk (dvs. smertefull) fraktur (13,7 % versus 18,3 %, en reduksjon på 28 %), hoftefraktur (1,1 % versus 2,2 %, en reduksjon på 51 %); og håndledds- (underarms-)fraktur (2,2 % versus 4,1 %, en reduksjon på 48 %).

Beinhistologi

Beinhistologi hos 270 postmenopausale pasienter med osteoporose som ble behandlet med alendronat med dosering 1-20 mg/dag i 1-3 år, viste normal mineralisering og struktur samt forventet reduksjon i beinomsetning i forhold til placebo. Langtidsbehandling med alendronat hos rotte og bavian har vist normal beinhistologi samt økt beinstyrke.

Samtidig bruk av østrogen/hormonsubstitusjonsbehandling (HRT)

Effekt på BMD ved behandling med alendronat 10 mg én gang daglig og konjugert østrogen (0,625 mg/dag) enten alene eller kombinert, ble vurdert i en 2-årig klinisk studie med postmenopausale kvinner med osteoporose og hysterektomi. Etter 2 år var økningen i columna lumbalis BMD fra baseline signifikant større ved kombinasjonen (8,3 %) enn ved enten østrogen- eller alendronatbehandling alene (begge 6 %).

Effekt på BMD når alendronat ble gitt i tillegg til langtidsbehandling (av minst 1 års varighet) med HRT (østrogen +/- gestagen) ble vurdert i en ett-års studie hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Tillegg av alendronat 10 mg én gang daglig til HRT medførte signifikant større økning i columna lumbalis BMD (3,7 %) etter ett år sammenlignet med HRT alene (1,1 %).

Disse studiene viste signifikant større økning i BMD for hele hoften, collum femoris og trochanter ved kombinert behandling sammenlignet med HRT alene. Studien viste ingen signifikant effekt på kroppens totale BMD.

Behandling av osteoporose hos menn

Effekten av alendronat hos menn med osteoporose er vist i en klinisk studie.

I en 2-årig studie med alendronat 10 mg én gang daglig hos menn (aldersgruppe 31-87 år, gjennomsnitt 63 år), var gjennomsnittlig signifikant økning i BMD sammenlignet med placebo som følger etter 2 år: Columna lumbalis 5,3 %, collum femoris 2,6 %, trochanter 3,1 % og total-BMD 1,6 %.

I samsvar med andre vesentlige større studier hos postmenopausale kvinner, reduserte alendronat 10 mg forekomsten av nye vertebrale frakturer (målt ved kvantitativ radiografi) signifikant hos 127 menn, sammenlignet med placebo (henholdsvis 0,8 % versus 7,1 %) og reduserte tilsvarende høydetap signifikant (henholdsvis -0,6 mm versus -2,4 mm).

Reduksjon i forekomsten av kliniske frakturer i vertebra er ikke dokumentert.

Reduksjon i forekomsten av ikke-vertebrale frakturer hos menn er ikke dokumentert.

Laboratoriefunn

I kliniske studier er det sett asymptomatiske, lette og forbigående reduksjoner i kalsium og fosfat i serum hos henholdsvis ca. 18 % og 10 % av pasientene som fikk alendronat 10 mg daglig versus ca. 12 % og 3 % av pasientene som fikk placebo. Insidensen av reduksjoner i serumkalsium til $<8,0$ mg/dl (2,0 mmol/liter) og i serumfosfat til $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/liter) var imidlertid tilsvarende i de to behandlingsgruppene.

Pediatrik populasjon

Bruk av natriumalendronat er undersøkt hos et lite antall pasienter <18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er utilstrekkelige til å anbefale bruk hos pediatriske pasienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Peroral biotilgjengelighet for alendronat hos kvinner er 0,7 % for doser på 5-40 mg når det gis fastende og to timer før en standardisert frokost. Peroral biotilgjengelighet hos menn (0,6 %) var omtrent den samme som hos kvinner. Biotilgjengeligheten ble redusert med ca. 40 % når alendronat ble gitt $\frac{1}{2}$ - 1 time før en standardisert frokost.

Biotilgjengeligheten var minimal, uavhengig av om alendronat ble tatt sammen med eller opptil to timer etter en standardisert frokost. Kaffe og appelsinjuice reduserer biotilgjengeligheten med ca. 60 % (se pkt. 4.2).

Hos friske frivillige endret ikke peroral prednison (20 mg 3 ganger daglig i 5 dager) alendronats biotilgjengelighet i betydelig grad (gjennomsnittlig økning fra 20-44 %).

Distribusjon

Proteinbindingen er ca. 78 %. Prekliniske studier viser at alendronat distribueres til bløtvev og deretter redistribueres hurtig til bein, hvor det bindes, eller det utskilles i urinen. Distribusjonsvolumet ved steady-state i kroppens bløtvev er minst 28 liter (22-35 liter). Plasmakonsentrasjonene av legemidlet etter inntak av en peroral terapeutisk dose er under deteksjonsgrensen (<5 nanogram/ml).

Biotransformasjon

Alendronat har ingen kjente metabolitter.

Eliminasjon

Ca. 50 % av ^{14}C -merket alendronat utskilles via urinen i løpet av 72 timer. Svært lite eller ingen radioaktivitet gjenfinnes i fæces. Resten deponeres i beinvev, der det er inaktivt. Renal clearance er 71 ml/minutt etter en intravenøs enkeltdose på 10 mg. Etter intravenøs administrering reduseres plasmakonsentrasjonen med mer enn 95 % i løpet av 6 timer. Deretter frigis alendronat langsomt fra skjelettet. Estimert halveringstid er >10 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at legemidlet som ikke deponeres i bein, utskilles raskt i urinen. Det er ikke vist metning av beinopptaket etter kronisk dosering med kumulative, intravenøse doser på opptil 35 mg/kg hos dyr. Hos dyr med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonen av alendronat via nyrene redusert. Tilsvarende informasjon er ikke tilgjengelig for mennesker, men det må forventes en større akkumulering av alendronat i bein hos mennesker med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Studier med rotter har vist at behandling med alendronat under graviditet var forbundet med vanskelig fødsel relatert til hypokalsemi, og ved høye doser var det en økt forekomst av ufullstendig forbening hos avkommet. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Povidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Grønn, ugjennomsiktig aluminium/PVC-blisterpakning.

Tablettboks av polypropylen med polyetylenlukk, eventuelt med et materiale av polyetylen som fyller restvolumet.

Pakningsstørrelser:

Blistere: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 eller 250 tabletter.

Bokser: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 eller 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3741

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.april 2006
Dato for siste fornyelse: 19.mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

21.11.2023