1. LEGEMIDLETS NAVN

Fosamax 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 113,4 mg laktose, (som vannfri laktose).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ovale, hvite tabletter merket med et omriss av et bein på den ene siden og ”31” på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Fosamax er indisert til voksne for behandling av postmenopausal osteoporose. Den reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Den anbefalte doseringen er én 70 mg tablett en gang i uken.

Pasientene må få beskjed om at hvis de glemmer å ta en dose med Fosamax på den dagen i uken de pleier å ta den, bør de ta en tablett om morgenen dagen etter at de kommer på det. De må ikke ta to tabletter på samme dag, men gå tilbake til å ta en tablett i uken slik de opprinnelig pleier på den faste dagen.

Den optimale varigheten av behandling med bisfosfonat er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes regelmessig, basert på individuell nytte/risikovurdering av Fosamax, spesielt dersom behandlingen har vart i 5 år eller mer.

Eldre
Kliniske studier avdekket ingen aldersrelatert forskjell på effekt- eller sikkerhetsprofilen til alendronat. Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering for eldre.

Nedsatt nyrefunksjon
Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med kreatinin clearance større enn 35 ml/min. Alendronat anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatinin clearance er lavere enn 35 ml/min, på grunn av manglende erfaring.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Fosamax hos barn under 18 år er ikke fastslått. Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn under 18 år. For tiden tilgjengelige data for alendronsyre til den pediatriske populasjonen er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte
Oral bruk.

For å sikre tilstrekkelig absorpsjon av alendronat må følgende gjøres:

Fosamax må svelges kun med vann minst 30 minutter før dagens første inntak av mat, drikke eller legemidler. Andre drikkevarer (inkludert mineralvann), mat og enkelte legemidler kan redusere absorpsjonen av alendronat (se pkt. 4.5).

For å lette transporten til magen og dermed redusere muligheten for lokale og øsofagale irritasjoner/bivirkninger må følgende gjøres (se pkt 4.4):

- Fosamax bør svelges kun med et fullt glass vann (minst 200 ml) med en gang man står opp om morgenen.

- Pasientene må svelge tabletten hel. Pasientene må ikke knuse eller tygge tabletten eller la tabletten løse seg opp i munnen, på grunn av fare for ulcerasjon i munnhule og svelg.

- Pasientene bør ikke legge seg ned de første 30 minuttene etter at de har tatt Fosamax, og ikke før etter inntak av dagens første måltid.

- Fosamax bør ikke tas ved sengetid eller før man står opp.

Pasientene bør få kalsium- og D-vitamintilskudd hvis det daglige inntaket er utilstrekkelig (se pkt. 4.4).

Fosamax 70 mg har ikke blitt undersøkt ved behandling av glukokortikoidindusert osteoporose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Abnormiteter i spiserøret og andre faktorer som kan forsinke øsofagal tømming, som for eksempel striktur eller akalasi.

- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 30 minutter.

- Hypokalsemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger fra øvre del av gastrointestinaltraktus
Alendronat kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnen i øvre del av gastrointestinaltraktus. Fordi det er fare for forverring av grunnsykdommen, bør det utvises forsiktighet når alendronat blir gitt til pasienter med aktive øvre gastrointestinale problemer, som for eksempel dysfagi, øsofagale lidelser, gastritt, duodenitt, ulcera, eller med nylig (innenfor siste år) alvorlig gastrointestinal sykdom som peptisk ulcer eller aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltrakt enn pyloroplasti (se pkt. 4.3). Ved forskrivning til pasienter med kjent Barretts øsofagus bør nytte og potensiell risiko knyttet til alendronat vurderes individuelt.

Det er rapportert om øsofagale reaksjoner blant pasienter som tar alendronat (enkelte ganger alvorlige og som krever sykehusinnleggelse). Eksempler på dette er øsofagitt, øsofagale ulcera og erosjoner, i sjeldne tilfeller etterfulgt av øsofagal striktur. Leger bør derfor være oppmerksomme på ethvert tegn eller symptom som kan indikere en eventuell øsofagal reaksjon, og pasientene bør få beskjed om å slutte å ta alendronat og oppsøke lege hvis de får symptomer på øsofagale irritasjoner som dysfagi, smerte ved svelging eller retrosternale smerter samt ny eller forverret halsbrann (se pkt. 4.8).

Risikoen for alvorlige øsofagale bivirkninger synes å være større for pasienter som ikke tar alendronat som forskrevet og/eller som fortsetter å ta alendronat etter at de har fått symptomer som kan tyde på øsofagal irritasjon. Det er svært viktig at pasientene både får og forstår alle doseringsanvisningene (se pkt. 4.2). Pasientene bør informeres om at hvis ikke anvisningene følges, kan det medføre øsofagale problemer.

Omfattende kliniske studier viste ingen økt risiko, men det har kommet noen få rapporter om gastriske og duodenale ulcera (etter markedsføring). Noen av disse var alvorlige og medførte komplikasjoner (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven
Osteonekrose i kjeven, som generelt ses i sammenheng med tannekstraksjon og/eller lokale infeksjoner (inkludert osteomyelitt), er rapportert hos kreftpasienter som får behandling som primært inneholder intravenøst administrerte bisfosfonater. Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven er også rapportert hos osteoporosepasienter som får orale bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør overveies når et individs risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven skal vurderes:
- bisfosfonatets potens (høyest for zoledronsyre), administrasjonsmåte (se over) og kumulativ dose
- kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking
- tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannprosedyrer og dårlig tilpassede tannproteser.

En tannundersøkelse med egnet preventiv tannlegebehandling bør vurderes før behandling med orale bisfosfonater hos pasienter med dårlig dentalstatus.

Dersom det er mulig, bør disse pasientene unngå invasive tannprosedyrer mens de behandles med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Det er ikke kjent om pasienter med behov for tannoperasjon får redusert risiko for osteonekrose i kjeven dersom de avslutter behandlingen med bisfosfonater. Behandlingsplanen til hver enkelt pasient bør følge den behandlende leges kliniske vurdering, som er basert på individuell nytte/risiko.

Under bisfosfonatbehandling bør alle pasienter oppmuntres til å opprettholde god munnhygiene, gå til jevnlige tannundersøkelser og å rapportere alle symptomer fra munnen, for eksempel løsning av tenner, smerte eller opphovning.

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 slik som smerte eller væske fra øret eller kroniske infeksjoner i øret.

Muskel-/skjelettsmerter
Ben-, ledd- og/eller muskelsmerter er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Erfaring etter markedsføring viser at disse symptomene sjelden er alvorlige og/eller fører til redusert arbeidsevne (se pkt. 4.8). Tiden før symptomene inntrer, varierer fra en dag til flere måneder etter oppstart av behandlingen. Symptomene forsvant hos de fleste pasientene etter seponering. En undergruppe fikk tilbakefall ved nytt inntak av samme legemiddel eller et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbeinet
Atypiske subtrokantære frakturer og diafysefrakturer i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet, fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntreffer etter lite eller intet forutgående traume. Noen pasienter opplever smerte i lår eller lyske, ofte forbundet med bildediagnostiske kjennetegn på stressfraktur i uker til måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsfraktur. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har pådratt seg fraktur i lårbeinsskaftet. Dårlig tilheling av disse frakturene er også rapportert. Seponering av bisfosfonatbehandling bør overveies hos pasienter med mistanke om atypisk fraktur i lårbeinet 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 tanke på ufullstendig lårbeinsfraktur.

Nedsatt nyrefunksjon
Alendronat anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatinin clearance er lavere enn 35 ml/min (se pkt. 4.2).

Bein- og mineralmetabolisme
Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel og alderdom bør tas i betraktning.

Hypokalsemi må korrigeres før man begynner behandlingen med alendronat (se pkt. 4.3). Andre sykdommer som påvirker mineralmetabolismen (som for eksempel mangel på D-vitamin og hypoparathyroisme), bør også bli effektivt behandlet før man starter behandling med dette legemiddelet. Hos pasienter med slike sykdommer bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi følges nøye opp under behandlingen med Fosamax.

Fordi alendronat har positiv effekt på økningen av beinmineraler kan det forekomme reduksjoner i serumkalsium og fosfat, spesielt hos pasienter som tar glukokortikoider og som har redusert kalsiumabsorpsjon. Reduksjonene er vanligvis små og asymptomatiske. Det har imidlertid blitt rapportert sjeldne tilfeller av symptomatisk hypokalsemi, som av og til har vært alvorlig og som oftest hos pasienter med predisponerte sykdommer (f.eks. hypoparathyroisme, mangel på vitamin D og kalsium malabsorpsjon).

Det er spesielt viktig å sikre et tilstrekkelig inntak av D-vitamin og kalsium for pasienter som tar glukokortikoider.

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

Natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg**)** per 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 (inklusive mineralvann), kalsiumtilskudd, antacida og enkelte perorale legemidler vil hemme absorpsjonen av alendronat hvis de blir tatt samtidig. Derfor må pasientene vente minst 30 minutter etter at de har tatt alendronat før de tar noen andre perorale legemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Andre klinisk signifikante interaksjoner med legemidler er ikke forventet. Under de kliniske undersøkelsene fikk flere pasienter østrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) mens de tok alendronat. Det ble ikke meldt om noen bivirkninger som kunne settes i sammenheng med det samtidige inntaket av dette.
Siden bruk av NSAIDs er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen med alendronat.

Selv om det ikke ble utført spesifikke interaksjonsstudier, ble alendronat brukt samtidig med en rekke vanlige legemidler uten at det ble bevist noen klinisk skadelige interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen eller begrenset informasjon om bruk av alendronat hos gravide kvinner.
Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronat gitt til drektige rotter forårsaket dystoki relatert til hypokalsemi (se pkt. 5.3).
Fosamax bør ikke brukes under graviditet.

Amming
Det er ikke kjent om alendronat/metabolitter går over i morsmelk. En risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes. Fosamax bør ikke brukes under amming.

Fertilitet
Bisfosfonater blir tatt opp i beinsubstansen hvorfra de gradvis frigis over en periode på flere år. Mengden bisfosfonat som tas opp i bein hos voksne, og herav mengden som er tilgjengelig for frigivning tilbake til det store kretsløpet, er direkte relatert til dosen og varigheten av bisfosfonatbruken (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen informasjon vedrørende risiko for det menneskelig foster. Det er imidlertid en teoretisk risiko for fosterskade, hovedsakelig på skjelettet, dersom en kvinne blir gravid etter å ha fullført en kur med bisfosfonatbehandling. Påvirkningen av variabler som tid fra opphør av bisfosfonatbehandling til befruktning, det særskilt brukte bisfosfonatet og adimistrasjonsmåten (intravanøs versus oral) på risikoen, har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fosamax har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene kan oppleve enkelte bivirkninger (f.eks. tåkesyn, svimmelhet og alvorlig skjelett-, muskel- eller leddsmerter (se pkt. 4.8)), som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
I en ettårig studie hos postmenopausale kvinner med osteoporose var de generelle sikkerhetsprofilene like for Fosamax 70 mg ukentlig (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370).

I to praktisk talt identiske treårige studier hos postmenopausale kvinner (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de generelle sikkerhetsprofilene for alendronat 10 mg daglig og placebo like.

I tabellen nedenfor presenteres bivirkninger som ble rapportert av studielegene som muligens, sannsynligvis eller definitivt legemiddelrelaterte og som forekom hos ≥ 1 % i en av behandlingsgruppene i den ettårige studien eller hos ≥ 1 % av pasientene som ble behandlet med alendronat 10 mg daglig og med større forekomst enn blant pasientene som fikk placebo i de treårige studiene:

	Ettårig studie		Treårige studier	
	Fosamax 70 mg en gang ukentlig (n = 519) %	alendronat 10 mg daglig (n = 370) %	alendronat 10 mg daglig (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastrointestinale				
Magesmerter	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
Sure oppstøt	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
Gastrisk ulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
Øsofagal ulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskel/skjelett				
Smerter i muskler/skjelettet (knokkel, muskel eller ledd)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiske				
Hodepine	0,4	0,3	2,6	1,5

Liste over bivirkninger i tabellform
Det har også blitt rapportert om følgende bivirkninger i kliniske studier og/eller etter at produktet kom på markedet:

Frekvensene er definert som: *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, inkludert isolerte tilfeller).*

Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkninger**
Forstyrrelser i	Sjeldne	overfølsomhetsreaksjoner, blant annet urtikaria og

immunsystemet		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 eller episkleritt)
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	vertigo†
	Svært sjeldne	osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	abdominale smerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagal ulcus*, dysfagi*, oppblåst mage, sure oppstøt
	Mindre vanlige	kvalme, brekninger, gastritt, øsofagitt*, øsofagale erosjoner*, melena†
	Sjeldne	øsofagal striktur*, orofaryngeal ulcerasjon*, øvre gastrointestinale PUBs (perforasjon, ulcus, blødning)§
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	alopesi†, pruritus†
	Mindre vanlige	utslett, erytem
	Sjeldne	utslett med lysømfintlighet, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse‡
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	smerter i muskler/skjelettet (knokkel, muskel eller ledd) som enkelte ganger er sterke†§
	Vanlige	hovne ledd†
	Sjeldne	osteonekrose i kjeven‡§, atypiske subtrokantære frakturer og diafysefrakturer i lårbeinet (klassebivirkning 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 sjelden feber), spesielt i forbindelse med behandlingsstart†

§ *Se pkt. 4.4*
† *Frekvensen i kliniske studier var den samme for legemiddel- og placebo gruppen.*
* *Se pkt. 4.2 og 4.4*
‡ *Denne bivirkningen ble identifisert ved hjelp av legemiddelovervåkningssystem etter markedsføring. Frekvensen sjelden ble estimert ut ifra relevante kliniske studier.*

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
Hypokalsemi, hypofosfatemi og øvre gastrointestinale bivirkninger, som for eksempel urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcus, kan være et resultat av peroral overdose.

Håndtering
Ingen spesifikk informasjon om behandling av overdose med alendronat er tilgjengelig. Melk eller antacida bør gis for å binde alendronat. På grunn av risikoen for øsofagal irritasjon bør ikke brekninger fremkalles, og pasienten bør bli stående helt oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bisfosfonat, til behandling av beinsykdom.
ATC-kode: M05B A04
Virkningsmekanisme
Virkestoffet i Fosamax, natriumalendronat trihydrat, er et bisfosfonat som hemmer osteoklastisk beinresorpsjon uten noen direkte virkning på beindannelsen. Prekliniske studier har vist at alendronats foretrukkede lokalisasjon er steder med aktiv resorpsjon. Osteoklastaktiviteten hemmes, men rekruttering eller binding av osteoklastene påvirkes ikke. Bein som dannes under behandling med alendronat, er av vanlig kvalitet.

Klinisk effekt og sikkerhet
Behandling av postmenopausal osteoporose

Osteoporose er definert som BMD i rygg eller hofte på 2,5 SD under gjennomsnittsverdien til en normal ung populasjon eller som et tidligere brudd, uavhengig av BMD.

Den terapeutiske ekvivalensen til Fosamax 70 mg en gang ukentlig (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370) ble vist i en ettårig multisenter-studie hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Den gjennomsnittlige økningen i lumbal beinmineraltetthet etter ett år var 5,1 % (95 % KI: 4,8, 5,4 %) i gruppen som tok 70 mg en gang i uken, og 5,4 % (95 % KI: 5,0, 5,8 %) i gruppen som tok 10 mg daglig. Den gjennomsnittlige økningen i beinmineraltetthet i gruppen som tok 70 mg en gang i uken og gruppen som tok 10 mg daglig, var i lårhalsen henholdsvis 2,3 % og 2,9 % og i hele hoften henholdsvis 2,9 % og 3,1 %. De to behandlingsgruppene var også like med henblikk på økningen i beinmineraltetthet andre steder i skjelettet.

Virkningen av alendronat på beinmassen og bruddforekomster hos postmenopausale kvinner ble undersøkt i to identiske tidlige studier (n=994) samt i FIT-studien (Fracture Intervention Trial) (FIT: n=6459).

I de tidlige effektstudiene var økningen av den gjennomsnittlige beinmassen (BMD) med alendronat 10 mg daglig i forhold til placebo etter tre år på 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i henholdsvis ryggsøyle, lårhals og trokanter. Total beinmineraltetthet økte også betydelig. Andelen pasienter behandlet med alendronat og som opplevde ett eller flere virvelbrudd, ble redusert med 48 % sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (alendronat 3,2 % vs placebo 6,2 %). I den toårige forlengelsen av disse studiene fortsatte beinmineraltettheten i ryggsøylen og trokanter å øke, og beinmineraltettheten i lårhalsen og den totale beinmineraltettheten ble opprettholdt.

FIT-studien besto av to placebo-kontrollerte studier der alendronat ble brukt daglig (5 mg daglig i to år og 10 mg daglig i enten ett eller to tilleggsår):

- FIT 1: En treårig studie hos 2027 pasienter som hadde hatt minst ett virvelbrudd (kompresjonsfraktur) før studiestart. I denne studien reduserte alendronat en gang daglig forekomsten av ≥ 1 nye vertebrale brudd med 47 % (alendronat 7,9 % vs. placebo 15,0 %). I tillegg ble det funnet en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av hoftebrudd (1,1 % vs. 2,2 %, en reduksjon på 51 %).

- FIT 2: En fireårig studie hos 4432 pasienter med lav beinmasse, men uten virvelbrudd før studiestart. I denne studien så man en signifikant forskjell i analysen av subgruppen kvinner med osteoporose (37 % av den globale populasjonen som svarer til ovennevnte definisjon av osteoporose) med hensyn til forekomsten av hoftebrudd (alendronat 1,0 % vs. 2,2 %, en reduksjon på 56 %) og ≥ 1 nye vertebrale brudd (2,9 % vs. 5,8 %, en reduksjon på 50 %).

Laboratorieverdier
I kliniske studier ble asymptomatiske, milde og forbigående reduksjoner i serumkalsium og fosfat observert hos henholdsvis 18 % og 10 % av pasientene som tok alendronat 10 mg daglig, mot cirka 12 % og 3 % av de som tok placebo. Forekomsten av reduksjoner i serumkalsium til <8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og serumfosfat til ≤2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) var imidlertid lik i de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon
Bruk av alendronat er undersøkt hos et lite antall pasienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er utilstrekkelige til å støtte bruk hos barn med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I forhold til en intravenøs referansedose var den gjennomsnittlige perorale biotilgjengeligheten av alendronat for kvinner 0,64 % for doser fra 5 til 70 mg når legemidlet ble administrert etter en natts faste og to timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten ble redusert til 0,46 % og 0,39 % når alendronat ble administrert en time eller en halvtime før standardisert frokost. I osteoporosestudier var alendronat effektiv ved administrasjon minst 30 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke.

Biotilgjengeligheten var minimal når alendronat ble administrert enten samtidig med eller opptil to timer etter en standardisert frokost. Administrasjon av alendronat samtidig med inntak av kaffe eller appelsinjuice reduserte biotilgjengeligheten med ca. 60 %.

Hos friske frivillige førte ikke peroral prednison (20 mg tre ganger daglig i fem dager) til endring i peroral biotilgjengelighet av alendronat av klinisk betydning (en gjennomsnittlig økning fra 20 % til 44 %).

Distribusjon

Studier av rotter viser at alendronat distribueres forbigående til bløtvev etter 1 mg/kg intravenøs administrasjon, men blir deretter raskt redistribuert til bein eller utskilt i urinen. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet i steady-state, utenom bein, er minst 28 liter for mennesker. Konsentrasjoner av medikamentet i plasma etter terapeutiske perorale doseringer er for lave for analytisk påvisning (< 5 ng/ml). Plasmaproteinbinding hos mennesker er ca. 78 %.

Biotransformasjon

Det er ikke vist at alendronat metaboliseres hos dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av [^{14}C]alendronat ble ca. 50 % av radioaktiviteten utskilt i urinen innen 72 timer, og lite eller ingen radioaktivitet ble gjenfunnet i fæces. Etter en enkelt 10 mg intravenøs dose var renal clearance av alendronat 71 ml/min, og systemisk clearance oversteg ikke 200 ml/min. Plasmakonsentrasjoner falt med mer enn 95 % innen seks timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid hos mennesker er beregnet å være mer enn ti år, noe som

reflekterer frigjøring av alendronat fra skjelettet. Alendronat blir ikke utskilt gjennom transportsystemene for syre og base i nyrene hos rotter, og dermed regner man ikke med at det forstyrrer utskillelsen av andre legemidler i disse systemene hos mennesker.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at medikament som ikke avleires i bein, raskt utskilles i urinen. Det ble ikke funnet bevis på metning av beinopptaket etter kronisk dosering med kumulative intravenøse doser opptil 35 mg/kg hos dyr. Selv om ingen klinisk informasjon er tilgjengelig, er det sannsynlig, slik som hos dyr, at eliminasjonen av alendronat via nyrene vil bli redusert hos pasienter med svekket nyrefunksjon. Derfor kan det forventes større akkumulering av alendronat i bein hos pasienter med svekket 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, genotoksisitet og karsinogenitet. Studier hos rotter har vist at behandling med alendronat under graviditeten var forbundet med dystoki, som var relatert til hypokalsemi, hos hunner under fødselen. I studier hvor rotter ble gitt høye doser ble det sett en øket forekomst av ufullstendig ossifikasjon hos fostere. Relevansen i forhold til mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Laktose, vannfri
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat (E572)

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)

Aluminium/aluminiumsblister i pakninger som inneholder 2, 4, 8, 12 eller 40 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-9210

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2001
Siste fornyelse: 09. november 2005

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2021