

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alendronat Teva 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 81,2 mg natriumalendronatmonohydrat tilsvarende 70 mg alendronat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til gråhvit, flat, rund tablett med skråkant, merket T på den ene siden og glatt på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Alendronat Teva er indisert til voksne for behandling av postmenopausal osteoporose.

Den reduserer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er 1 tablett på 70 mg en gang per uke.

Pasientene må få beskjed om at hvis de glemmer å ta en dose Alendronat Teva 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 skal ikke ta to tabletter på samme dag, men vende tilbake til å ta en tablett en gang i uken på fastsatt ukedag.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for Alendronat Teva, spesielt etter bruk 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 kreatininclearance større enn 35 ml/min. Alendronat anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er lavere enn 35 ml/min, på grunn av manglende erfaring.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Alendronat Teva 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 oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat:

Alendronat Teva skal tas minst 30 minutter før inntak av dagens første måltid, drikke eller øvrige legemidler med vanlig vann. Annen drikke (inkludert mineralvann), mat og visse legemidler reduserer trolig absorpsjonen av alendronat (se pkt. 4.5).

For å fremme transport til magesekken og derved redusere risikoen for irritasjon/bivirkninger lokalt og i øsofagus (se pkt. 4.4):

- Alendronat Teva skal tas like etter man har stått opp og svelges med et fullt glass vann (minst 200 ml).
- Pasientene bør kun svelge tablettene hele. Pasientene bør ikke knuse eller tygge tablettene eller la den løse seg opp i munnen da det kan forårsake sårdannelse i munnhule/svelg.
- Pasientene skal ikke ligge ned før minst 30 minutter etter inntak av Alendronat Teva, og ikke før etter inntak av dagens første måltid.
- Alendronat Teva skal ikke tas ved sengetid eller før man har stått opp om morgenen.

Pasienten bør få tilskudd av kalsium og D-vitamin dersom kostholdet er mangelfullt (se pkt. 4.4).

Alendronat Teva 70 mg er ikke undersøkt for behandlingen av glukokortikoid-indusert osteoporose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Øsofagusforandringer og andre faktorer som forsinker passasjen, som 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 gi lokal slimhinneirritasjon i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av potensiell risiko for forverring av grunnsykdommen, bør alendronat anvendes med forsiktighet til pasienter med plager i øvre gastrointestinaltraktus så som dysfagi, øsofagussykdom, gastritt, duodenitt, sår eller ved nylig gjennomgått (i løpet av det siste året) alvorlig gastrointestinal sykdom som for eksempel magesår, aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltraktus enn pyloroplastikk (se pkt. 4.3). Hos pasienter med kjent Barretts øsofagus bør forskrivere gjøre en individuell vurdering av nytte og potensielle risiko ved bruk av alendronat.

Bivirkninger i øsofagus (i enkelte tilfeller alvorlige som medfører nødvendig sykehusbehandling) som øsofagitt, øsofagussår og øsofaguserosjon, i sjeldne tilfeller fulgt av øsofagusstriktur, er rapportert hos pasienter som behandles med alendronat. Legen bør derfor være oppmerksom på tegn eller symptomer på øsofagusreaksjon. Pasientene bør instrueres til å avbryte behandlingen og oppsøke lege dersom de utvikler symptomer på øsofagusirritasjon som dysfagi, smerter ved svelging, retrosternal smerte eller nyttilkommet/forverret halsbrann (se pkt. 4.8).

Faren for alvorlige øsofagusbivirkninger synes å være større hos pasienter som ikke tar alendronat riktig og/eller fortsetter å ta alendronat etter at de har fått symptomer som tyder på øsofagusirritasjon. Det er svært viktig at fullstendige doseringsinstruksjoner gis pasienten og at disse forstås (se pkt. 4.2).

Pasientene bør informeres om at risikoen for øsofagusproblemer kan øke dersom instruksjonene ikke følges.

På tross av at ingen økt risiko er observert i omfattende kliniske studier, foreligger det rapporter etter markedsføring om sjeldne tilfeller av ventrikkel- og duodenalsår; enkelte alvorlige og med komplikasjoner (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven

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

Følgende risikofaktorer bør overveies når et individs risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven vurderes:

- potensen av bisfosfonatet (høyest for zoledronsyre), administrasjonsvei (se over) og kumulativ dose
- kreft, kjemoterapi, radioterapi, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking
- tannsykdom i anamnesen, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive dentale prosedyrer og dårlig tilpassede proteser.

Hos pasienter med dårlig dental status bør tennene undersøkes og nødvendig forebyggende tannbehandling vurderes før behandling med orale 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 håndteres ut fra en individuell nytte/risiko-evaluering på grunnlag av den kliniske vurderingen til behandlende lege.

Under bisfosfonatbehandling bør alle pasienter oppmuntres til å opprettholde god munnhygiene, ta jevnlig kontroll av tennene og rapportere ethvert oralt symptom slik som løsning av tenner, smerte eller hevelse.

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, som smerter eller væske fra øret, eller kronisk øreinfeksjon.

Muskel-/skjelettsmerter

Smerter i knokler, ledd og/eller muskler er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Erfaring etter markedsføring viser at disse symptomene sjelden har vært alvorlige og/eller ført til redusert arbeidsevne (se pkt. 4.8). Tidspunktet for oppstart av symptomene varierte fra en dag til flere måneder fra behandlingsstart. De fleste pasienter hadde lindring av symptomene etter seponering. En undergruppe fikk symptomene tilbake når de igjen fikk det samme legemidlet 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 frakturerne kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturerne inntraff etter lite eller ingen forutgående traume. Noen pasienter opplever smerter i lår eller lyske ofte forbundet med bildediagnostiske kjennetegn på stressfraktur i uker til måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsfraktur. Frakturerne er ofte bilaterale, og derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har pådratt seg brudd i lårbeinsskiftet. Dårlig tilheling av disse frakturerne er også rapportert. Sponering av bisfosfonatbehandling bør overveies hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet inntil det foreligger en evaluering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

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

Nedsatt nyrefunksjon

Alendronat anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er lavere enn 35 ml/min (se pkt. 4.2).

Bein- og mineralmetabolisme

Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel og aldring bør vurderes.

Hypokalsemi bør korrigeres før behandling med alendronat settes inn (se pkt. 4.3). Andre sykdommer som påvirker mineralmetabolismen (f.eks. D-vitaminmangel og hypoparathyroidisme), bør også behandles effektivt før start av behandling med dette legemidlet. Hos disse pasientene bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi monitoreres under behandling med Alendronat Teva.

Reduksjoner i serumkalsium og -fosfat kan forekomme på grunn av alendronats positive effekter på økning av benmineraliseringen, særlig hos pasienter som tar glukokortikoider og som har redusert kalsiumabsorpsjon. Disse er vanligvis små og asymptomatiske. Det er imidlertid i sjeldne tilfeller rapportert om symptomatisk hypokalsemi som kan være alvorlig, og dette har som oftest inntruffet hos predisponerte pasienter (f.eks. ved hypoparatyreoidisme, D-vitaminmangel og kalsiummalabsorpsjon).

Det er ekstra viktig å passe på at pasienter som bruker glukokortikoider har et tilstrekkelig inntak av kalsium og D-vitaminer.

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

Hjelpstoff

Natrium

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

Ved samtidig inntak av alendronat og mat, drikke (inkl. mineralvann), kalsiumsupplement, antacida eller enkelte perorale legemidler, vil trolig absorpsjonen av alendronat påvirkes. Derfor skal pasienten vente minst 30 minutter etter inntak av alendronat før annet peroralt legemiddel tas (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ingen andre klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er forventet. Et antall pasienter i kliniske undersøkelser fikk østrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) samtidig med alendronat. Ingen bivirkninger kunne relateres til kombinasjonene.

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

Spesifikke interaksjonsstudier er ikke utført, men alendronat er brukt i kliniske undersøkelser sammen med en rekke andre legemidler som ofte forskrives. Interaksjoner av klinisk betydning er ikke rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data for bruk av alendronat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronat gitt til drektige rotter forårsaket hypokalsemirelatert dystoksi (se pkt. 5.3).

Alendronat Teva bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om alendronat/metabolitter går over i morsmelk. Risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes. Alendronat Teva 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 administrasjonsmåten (intravenøs versus oral) på risikoen, er ikke undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alendronat Teva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene kan oppleve enkelte bivirkninger (f.eks. tåkesyn, svimmelhet og alvorlige 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 ettårsstudie på postmenopausale kvinner med osteoporose var de totale sikkerhetsprofilene for alendronat 70 mg en gang per uke (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370) likeverdige.

I to nesten identisk utformede treårsstudier med postmenopausale kvinner (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de totale sikkerhetsprofilene for alendronat 10 mg daglig og placebo likeverdige.

Bivirkninger som ble rapportert av utprøverne som mulige, trolige eller definitivt relaterte til legemidlet presenteres nedenfor dersom de forekom hos $\geq 1\%$ i noen av behandlingsgruppene i

ettårsundersøkelsen eller hos $\geq 1\%$ av pasientene som ble behandlet med alendronat 10 mg per dag og med en forekomst høyere enn hos pasienter som ble behandlet med placebo i treårsundersøkelsene:

	Ettårsstudien		Treårsstudien	
	Alendronat 70 mg ukentlig (n=519) %	Alendronat 10 mg daglig (n=370) %	Alendronat 10 mg daglig (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Buksmerter	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
Bukspenning	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
Øsofagussår	0.0	0.0	1.5	0.0
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
Smerter (ben, muskel 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

Tabell over bivirkninger

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

Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), Svært sjeldne ($< 1/10,000$) inkludert isolerte tilfeller.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	overfølsomhetsreaksjoner, blant annet urtikaria og angioødem
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	symptomatisk hypokalsemi, ofte i forbindelse med predisponerende tilstander ^s
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	hodepine, svimmelhet [†]
	Mindre vanlige	dysgeusi [†]
Øyesykdommer	Mindre	øyebetennelser (uveitt, skleritt eller episkleritt)

	vanlige	
Sykdommer i øre og labyrinth	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 placebogruppen. [*] Se pkt. 4.2 og 4.4 [‡] Denne bivirkningen ble identifisert ved hjelp av legemiddelovervåkning etter markedsføring. Frekvensen sjeldne 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 bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus så som urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcus kan oppstå ved peroral overdosering.

Håndtering

Spesifikk informasjon angående overdosering med alendronat finnes ikke. Melk eller antacida bør gis for å binde alendronat. På grunn av risiko for øsofagusirritasjon, bør brekninger ikke fremkalles og pasienten bør holdes i oppreist stilling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Alendronat Teva, natriumalendronat trihydrat, er et bisfosfonat som hemmer osteoklastenes benresorpsjon uten noen direkte effekt på bendannelsen. Prekliniske studier har påvist preferanse for lokalisering av alendronat til de steder hvor den aktive resorpsjonen foregår. Osteoklastenes aktivitet hemmes, men dannelse og binding av osteoklastene påvirkes ikke. Ben som dannes under behandling med alendronat har normal kvalitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporose

Osteoporose defineres som benmineralitetthet (BMD) ved ryggrad eller hofte 2,5 ganger standardavviket under middelverdien for en normal ung populasjon, eller en tidligere lavenergifraktur uavhengig av BMD.

Terapeutisk ekvivalens av alendronat 70 mg (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370) ble vist i en ettårig multisenterstudie hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Snittøkningen fra grunnverdien av BMD i korsryggen etter ett år; var 5,1 % (95 % konfidensintervall: 4,8; 5,4 %) i gruppen som fikk 70 mg en gang i uken og 5,4 % (95 % konfidensintervall: 5,0; 5,8 %) i gruppen som fikk 10 mg daglig. Gjennomsnittlig økning av BMD i gruppen som fikk 70 mg en gang i uken og i gruppen som fikk 10 mg daglig var respektive 2,3 % og 2,9 % ved lårhalsen, samt 2,9 % og 3,1 % over hele hoftebenet. De to behandlingsgruppene var også like med hensyn på økt BMD i andre deler av skjelettet.

Effekten av alendronat på benmassen og frakturinsidens hos postmenopausale kvinner ble undersøkt i to initiale effektstudier med identisk utforming (n=994), så vel som i Fracture Intervention Trial (FIT: n=6 459).

Økning i BMD med 10 mg alendronat daglig sammenlignet med placebo i de initiale effektstudiene var etter tre år 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i respektive ryggrad, lårhals og trokanter. Total BMD i kroppen økte også signifikant. Hos de pasienter som ble behandlet med alendronat minsket andelen pasienter som fikk en eller flere frakturer i ryggstøylen med 48 % (alendronat 3,2 % mot placebo 6,2 %). I den toårige forlengelsen av disse undersøkelsene fortsatte BMD i ryggrad og trokanter å øke. Dessuten forble BMD i lårhals og kroppen forøvrig uendret.

FIT-studien inkluderte to placebokontrollerte studier der alendronat ble gitt daglig (5 mg daglig i to år og 10 mg daglig i ytterligere enten et eller to år).

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 pasienter som hadde minst et virvelbrudd (kompresjonsfraktur) før studiens oppstart. I denne undersøkelsen reduserte alendronat daglig forekomsten av ≥ 1 ny virvelfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % mot placebo 15 %). Dessuten ble det konstatert en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av hoftefrakturer (1,1 % mot 2,2 %, en reduksjon på 51 %).
- FIT 2: En fireårsstudie med 4 432 pasienter som hadde lav benmasse, men ikke hadde hatt noen virvelfraktur ved undersøkelsens begynnelse. I denne studien ble det sett en signifikant forskjell ved en subgruppeanalyse av osteoporotiske kvinner (37 % av den globale populasjonen som tilfredsstiller definisjonen av osteoporose gitt ovenfor) i forekomsten av hoftefrakturer (alendronat 1,0 % mot placebo 2,2 %, en reduksjon med 56 %) og i forekomsten av ≥ 1 virvelfraktur (2,9 % mot 5,8 %, en reduksjon med 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

Alendronat har blitt undersøkt hos et lite antall pasienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er utilstrekkelige til å støtte bruk av alendronat hos pediatriske pasienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sammenlignet med en intravenøs referensdose, var den orale biotilgjengeligheten i snitt for alendronat hos kvinner 0,64 % ved doser fra 5 til 70 mg gitt etter en natts faste og to timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten minsket til anslagsvis 0,46 % og 0,39 % når alendronat ble gitt en time eller en halvtime før en standardisert frokost. I osteoporosestudier var alendronat effektivt når det ble gitt minst 30 minutter før dagens første måltid eller drikke.

Biotilgjengeligheten var ubetydelig når alendronat ble gitt sammen med eller opp til to timer etter, en standardisert frokost. Samtidig administrering av alendronat og kaffe eller appelsinjuice minsket biotilgjengeligheten med cirka 60 %.

Hos friske personer ga ikke peroralt prednisolon (20 mg tre ganger daglig i fem dager) noen praktisk klinisk forandring av den perorale biotilgjengeligheten av alendronat (en snittøkning fra 20 % til 44 %).

Distribusjon

Undersøkelser på rotter viser at alendronat initialt ble distribuert til bløtvev etter intravenøs administrering av 1 mg/kg, men ble siden om distribuert hurtig til skjelettet eller utskilt i urinen. Middelverdien for distribusjonsvolumet ved steady state eksklusive ben, er minst 28 liter hos menneske. Konsentrasjoner av legemiddel i plasma etter terapeutiske perorale doser er for lave til å bestemmes analytisk (<5 ng/ml). Binding til plasmaproteiner hos menneske er cirka 78 %.

Biotransformasjon

Det er ingen ting som tyder på at alendronat metaboliseres hos dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Etter en intravenøs engangsdose av (¹⁴C)alendronat, ble cirka 50 % av radioaktiviteten utskilt i urinen i løpet av 72 timer og ingen eller liten radioaktivitet ble gjenfunnet i fæces. Etter en intravenøs engangsdose på 10 mg, var clearance av alendronat i nyrene 71 ml/min og systemisk clearance steg ikke over 200 ml/min. Plasmakonsentrasjoner minsket med mer enn 95 % i løpet av 6 timer etter intravenøs administrasjon. Den endelige halveringstiden hos mennesker anslås til å være mer enn ti år, hvilket gjenspeiler utskillelsen av alendronat fra skjelettet. Alendronat utskilles ikke via syre-base-transportsystemene i nyrene hos rotter og antas derfor ikke å påvirke utskillelsen av andre legemidler via disse systemene hos mennesker.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at legemidler som ikke er lagret i bensubstans, utskilles raskt i urinen. Det er ingen tegn på metning av opptaket i ben hos dyr etter kronisk dosering med kumulative intravenøse doser opp til 35 mg/kg. Selv om klinisk informasjon ikke er tilgjengelig, vil trolig eliminasjon av alendronat via nyrene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon reduseres som hos dyr. Derfor kan en noe høyere akkumulering av alendronat i benvev forventes hos pasienter 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, genotoksisitet og karsinogenitet. Studier på hunnrotter har vist at behandling med alendronat under drektighet, kan forbindes med dystoksi under partus hvilket ble relatert til hypokalsemi. Studier der rotter ble gitt høyere doser viste en økt forekomst av ufullstendig bendannelse hos fostre. Hvilken betydning dette har for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium / aluminium blister
Blisterpakning med 2, 4, 8, 12 og 40 tabletter; 50 tabletter i endosepakning.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070

251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3591

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.01.2006

Dato for siste fornyelse: 31.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

28.04.2022