

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alendronat Viatris 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 70 mg alendronsyre som natriumalendronat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 150,94 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, bikonveks tablett ca. 9,5 mm i diameter, preget med "AD70" på den ene siden og "G" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av postmenopausal osteoporose.

Alendronat reduserer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én 70 mg tablett én gang i uken.

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 Viatris 70 mg tabletter. Dette gjelder særlig dersom preparatet har vært brukt i 5 år eller mer.

Spesielle populasjoner

Eldre:

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

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.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av natriumalendronat 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

Til oral bruk.

For å oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat:

Alendronat Viatris 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 Viatris skal svelges med et helt glass vann (minst 200 ml) like etter at pasienten har stått opp om morgenen.
- Alendronat Viatris skal svelges hel. Pasienten skal ikke knuse eller tygge tablettene eller la tablettene løse seg opp i munnen på grunn av risiko for sår dannelse i munnhule og svelg.
- Pasienten skal ikke legge seg ned før dagens første måltid er inntatt, og tidligst 30 minutter etter at tablettene er tatt.
- Pasienten skal ikke legge seg ned de første 30 minuttene etter inntak av Alendronat Viatris.
- Alendronat Viatris 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 i en dose på 70 mg én gang i uken er ikke undersøkt med hensyn på behandling av glukokortikoidindusert osteoporose.

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 Viatris 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 (se pkt. 4.8).

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 (se pkt. 4.8).

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 slik som smerte eller væske fra øret eller 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 at symptomene forsvant etter seponering. 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 frakturere kan oppstå langs hele femur, fra like under den lille lårbeinsknoten til like over den suprakondylære flaten. Disse frakturere 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. Frakturere er ofte bilaterale. Femur på motsatt side bør derfor undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt fraktur i lårbeinsskafte. Dårlig tilheling av disse frakturere 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 lyskesmerter under bisfosfonatbehandling, og alle pasienter med slike symptomer bør evalueres med hensyn til ufullstendig femurfraktur.

Hudreaksjoner

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 i uken, på den dagen som er bestemt i 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 hypoparatyroidisme) bør også være behandlet før man starter behandling med dette legemidlet. 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. hypoparatyroidisme, 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.

Hjelpstoffer

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. Pasientene kan oppleve enkelte bivirkninger (f.eks. tåkesyn, svimmelhet og alvorlig skjelett-, muskel- eller leddsmarter (se pkt. 4.8)), som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

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 $\geq 1\%$ i en av behandlingsgruppene i den 1-årige studien eller hos $\geq 1\%$ 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) %
Gastrointestinale sykdommer				
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
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i skjelett, muskler eller ledd	2.9	3.2	4.1	2.5
Muskelkramper	0.2	1.1	0.0	1.0
Nevrologiske sykdommer				
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* ($\geq 1/10$), *vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *mindre vanlige* ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$ 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, øsofagal ulcus*, 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	muskel- og skjelettsmerter (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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

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 øsofagal 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

Virkestoffet i Alendronat Viatris, natriumalendronattrihydrat, er et bisfosfonat som hemmer osteoklasters beinresorpsjon uten direkte effekt på beindannelsen. Prekliniske studier har vist at alendronat primært lokaliseres til steder med aktiv resorpsjon. Osteoklastaktiviteten hemmes, men rekruttering eller binding av osteoklaster påvirkes ikke. Beinmassen som dannes under behandling med alendronat har normal beinstruktur.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporose

Osteoporose defineres som BMD (beinmineraltetthet) i columna spinalis eller hofte 2,5 standardavvik under gjennomsnittsverdien for en normal, yngre populasjon, eller som en tidligere skjørhetsfraktur uansett BMD.

Terapeutisk ekvivalens av alendronat 70 mg, én gang ukentlig (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370), ble vist i en 1-årig multisenterstudie med postmenopausale kvinner med osteoporose. De gjennomsnittlige økningene fra baseline i columna lumbalis BMD etter ett år var 5,1 % (95 % KI: 4,8; 5,4 %) i 70 mg-gruppen og 5,4 % (95 % KI: 5,0; 5,8 %) i 10 mg-gruppen. De gjennomsnittlige økningene i BMD var i behandlingsgruppene med 70 mg, én gang ukentlig og 10 mg, én gang daglig henholdsvis 2,3 % og 2,9 % i collum femoris og 2,9 % og 3,1 % i hele hoften. De to behandlingsgruppene var også tilsvarende med hensyn til økninger i BMD andre steder i skjelettet.

Alendronats effekt på beintetthet og insidens av fraktur hos postmenopausale kvinner er undersøkt i to, likt utformede, initial effektstudier (n=994), samt i studien "Fracture Intervention Trial" (FIT: n=6459).

I initiale effektstudier ble det etter 3 års behandling med alendronat 10 mg daglig observert gjennomsnittlige økninger i BMD på henholdsvis 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i columna spinalis, collum femoris og trochanter, sammenlignet med placebo. Total BMD økte også signifikant. Av pasienter som ble behandlet med alendronat var det 48 % færre som opplevde én eller flere vertebrale frakturer (alendronat 3,2 % versus placebo 6,2 %) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I den 2-årige forlengelsen av disse studiene ble det observert en fortsatt økning i BMD i columna spinalis og trochanter. BMD i collum femoris og total-BMD ble opprettholdt.

FIT besto av to placebokontrollerte studier med alendronat (5 mg daglig i 2 år og 10 mg daglig i ytterligere enten 1 eller 2 år):

- **FIT 1:** En 3-årig studie med 2027 pasienter som hadde minst én vertebral (kompresjons-) fraktur ved baseline. I denne studien reduserte alendronat én gang daglig insidensen av ≥ 1 ny vertebral

fraktur med 47 % (alendronat 7,9 % versus placebo 15,0 %). Det ble også vist en statistisk signifikant reduksjon i insidensen av hoftefrakturer (1,1 % versus 2,2 %, en reduksjon på 51 %).

- **FIT 2:** En 4-årig studie med 4432 pasienter med lav beinmasse, men uten vertebral fraktur ved baseline. En analyse av subgruppen med kvinner med osteoporose (37 % av globalpopulasjonen som hadde osteoporose tilsvarende definisjonen over) viste en signifikant forskjell i insidensen av hoftefrakturer (alendronat 1,0 % versus placebo 2,2 %, en reduksjon på 56 %) og i insidensen av ≥ 1 vertebral fraktur (2,9 % versus 5,8 %, en reduksjon på 50 %).

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.

Pediatrisk 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

Sammenlignet med intravenøs referansedose, er den perorale gjennomsnittlige biotilgjengeligheten for alendronat 0,64 % hos kvinner ved doser på 5-70 mg ved administrering etter én natts faste og 2 timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten reduseres til henholdsvis ca. 0,46 % og 0,39 % ved administrering av alendronat én eller en halv time før en standardisert frokost. I osteoporosestudiene var alendronat effektivt når det ble administrert minst 30 minutter før dagens første måltid eller inntak av drikke.

Biotilgjengeligheten var minimal, uavhengig av om alendronat ble administrert sammen med eller opp til 2 timer etter en standardisert frokost. Kaffe og appelsinjuice reduserte biotilgjengeligheten med ca. 60 %.

Hos friske frivillige endret ikke peroral prednison (20 mg tre ganger daglig i fem dager) alendronats biotilgjengelighet signifikant (gjennomsnittlig økning på 20-44 %).

Distribusjon

Studier med rotter viser at alendronat forbigående distribueres i bløtvev etter intravenøs administrering av 1 mg/kg, men redistribueres deretter hurtig til bein eller det utskilles i urinen. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state, ikke medregnet bein, er minst 28 liter hos mennesker.

Plasmakonsentrasjoner av legemidlet etter terapeutiske, perorale doser er under deteksjonsgrensen (<5 nanogram/ml). Proteinbindingen i humant plasma er ca. 78 %.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter en enkel intravenøs dose [^{14}C]-alendronat utskilles ca. 50 % av radioaktiviteten i urinen innen 72 timer. Svært lite eller ingen radioaktivitet gjenfinnes i fæces. Etter en enkel intravenøs dose på 10 mg er renal clearance 71 ml/minutt, og systemisk clearance overstiger ikke 200 ml/minutt.

Plasmakonsentrasjonen reduseres med >95 % i løpet av 6 timer etter intravenøs administrering. Halveringstiden hos mennesker vurderes til å være over 10 år, vurdert på bakgrunn av den langsomme frigivelsen av alendronat fra skjelettet. Alendronat utskilles ikke via nyrenes syre- eller

basetransportsystem hos rotter og forventes derfor ikke å interferere med andre legemidlers utskillelse via disse systemene hos mennesker.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at legemidler som ikke deponeres i bein, utskilles raskt i urinen. Det er ikke vist metning av beinopptaket etter kronisk dosering med kumulative, intravenøse doser på opp til 35 mg/kg hos dyr. Det foreligger ingen kliniske data, men det er sannsynlig at eliminasjonen av alendronat via nyrene, som hos dyr vil være redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det kan derfor 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 insidens av ufullstendig forbening hos avkommet. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

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)

Klar, grønn eller hvit, ugjennomsiktig PVC/aluminium blisterpakning med 4, 8 eller 12 tabletter.

HDPE-tablettboks med polypropylenlokk, eventuelt med et materiale av polyetylen som fyller restvolumet, som inneholder 4, 8, 12 eller 100 (dispenseringspakning) 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)

05-3742

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

07.11.2024