

1 LEGEMIDLETS NAVN

Alendronat Sandoz 70 mg filmdrasjerte tabletter

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med "ALN 70" på den ene siden, med en diameter på ca. 10 mm.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alendronat Sandoz er indisert hos voksne til behandling av postmenopausal osteoporose. Alendronat reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én 70 mg tablett per uke.

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. Dette gjelder særlig dersom preparatet har vært brukt i 5 år eller mer.

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

Eldre

I kliniske studier var det ingen aldersrelaterte forskjeller med tanke på effekt- eller sikkerhetsprofiler for alendronat. Det er derfor ikke nødvendig med dosejusteringer for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med kreatininclearance større enn 35 ml/min. Alendronat anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom kreatininclearance er mindre enn 35 ml/min da det ikke er erfaringer med dette.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatriisk populasjon

Alendronatnatrium er ikke anbefalt til bruk hos barn under 18 år på grunn av utilstrekkelige data om sikkerhet og effekt ved tilstander som er forbundet med pediatriisk osteoporose (se også pkt. 5.1).

Alendronat Sandoz er ikke undersøkt ved behandling av glukokortikoidindusert osteoporose.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

For å oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat

Alendronat Sandoz må tas på tom mage umiddelbart etter at man har stått opp om morgenen, kun med vann, minst 30 minutter før dagens første inntak av mat, drikke eller legemidler. Andre drikkevarer (inkludert mineralvann/brus), mat og enkelte legemidler kan redusere absorpsjonen av alendronat (se punkt 4.5).

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

- Alendronat Sandoz bør svelges kun med et fullt glass vann (minst 200 ml) med en gang man står opp om morgenen.
- Alendronat Sandoz skal svelges hele. Pasientene bør ikke 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 igjen før dagens første måltid er inntatt, noe som bør gjøres tidligst 30 minutter etter at tabletten er tatt.
- Pasientene bør ikke legge seg ned de første 30 minuttene etter at de har tatt Alendronat Sandoz.
- Alendronat Sandoz bør ikke tas ved sengetid eller før man står opp.

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 gastrointestinaltrakten. 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 eller ulcera, eller med nylig (innenfor siste år) alvorlig gastrointestinal sykdom som peptisk ulcer, aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltrakt enn pyloroplasti (se punkt 4.3).

Det er rapportert om øsofagale reaksjoner blant pasienter som tar alendronat (enkelte ganger alvorlige og med sykehusinnleggelse som konsekvens). 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.

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 punkt 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. Ved forskrivning til pasienter med kjent Barretts øsofagus bør nytte og potensiell risiko knyttet til alendronat vurderes individuelt.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven, vanligvis forbundet med tannekstraksjon og/eller lokal infeksjon (inkludert osteomyelitt), har vært rapportert hos kreftpasienter med behandlingsregimer som primært intravenøs bisfosfonat-behandling. Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven har også vært rapportert hos pasienter med osteonekrose som får peroral behandling med bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør vurderes ved evaluering av en persons risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven:

- potensen til bisfosfonatet (høyest for zoledronsyre), administrasjonsvei (se ovenfor) og kumulativ dose
- kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking
- tidligere tannsykdom, dårlig oral hygiene, periodontal sykdom, invasive dentale inngrep og dårlig tilpassede tannproteser.

Man bør vurdere en tannundersøkelse med påfølgende formålstjenlig, preventiv behandling før man starter behandling med orale bisfosfonater hos pasienter med dårlig tannstatus.

Under behandlingen bør disse pasientene så langt det er mulig unngå invasiv tannbehandling. Hos enkelte pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under bisfosfonat-behandling, kan dentalkirurgi forverre tilstanden. Det finnes ingen tilgjengelige data som antyder at seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter som får tannbehandling reduserer risikoen for å få osteonekrose i kjeven.

Den behandelende legen bør foreta en klinisk vurdering av videre behandling hos hver enkelt pasient, basert på en individuell risikoanalyse.

Under behandling med bisfosfonat bør alle pasienter oppmuntres til å opprettholde god tannhygiene, ha regelmessige tannlegekontroller og umiddelbar rapportering av alle orale symptomer som løse tenner, smerter 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-/skjelettsmerter

Der er rapportert om knokkel-, ledd- og/eller muskelsmerter hos pasienter, som tar bisfosfonater. Etter markedsføringen har disse symptomer i sjeldne tilfeller vært sett som alvorlige og/eller invalidiserende (se pkt. 4.8). Tidspunkt for når disse symptomene inntreffer er varierende fra mellom én dag og flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasienter 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 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 femur fra rett under den mindre trokanter til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter lite eller intet forutgående traume. Noen pasienter opplever smerte i lår eller lyske, ofte forbundet med bildediagnostiske kjennetegn på stressfrakturer i uker til måneder før de diagnostiseres med fullstendig femurfraktur. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør den kontralaterale femur undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har pådratt seg fraktur i et femurskift. Dårlig tilheling av disse frakturene er også rapportert. Seponering av bisfosfonatbehandling bør overveies hos pasienter med 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 tanke på ufullstendig femurfraktur.

Hudreaksjoner

Ved erfaringer etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om hudreaksjoner som omfatter Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Glemt dose

Pasientene må få beskjed om at hvis de glemmer å ta en dose med Alendronat Sandoz, 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.

Nedsatt nyrefunksjon

Alendronat anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er lavere enn 35 ml/min (se punkt 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 punkt 4.3). Andre sykdommer som påvirker mineralmetabolismen (som for eksempel mangel på D-vitamin og hypoparatyroisme) bør også bli effektivt behandlet før behandling startes. Hos pasienter med slike sykdommer bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi følges nøye opp under behandlingen med alendronat.

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. Disse 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. hypoparatyroisme, mangel på vitamin D og kalsium malabsorpsjon).

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

Alendronat Sandoz inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert 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 4.2).

Man kjenner ikke til noen interaksjon med andre legemidler som er av klinisk betydning. 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 NSAID er forbundet med gastrointestinal irritasjon skal det utvises forsiktighet ved samtidig bruk 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 punkt 5.3).

Alendronat 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. Alendronat 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, har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alendronat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert visse bivirkninger med alendronat som kan påvirke pasientenes evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Individuelle reaksjoner på alendronat kan variere (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en ettårig studie av postmenopausale kvinner med osteoporose var de generelle sikkerhetsprofilene for alendronat 10 mg daglig (n=370) like.

I to praktisk talt identiske treårige studier av 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 $\geq 1\%$ i en av behandlingsgruppene i den ettårige studien eller hos $\geq 1\%$ 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	
	Alendronat (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

	Ettårig studie		Treårige studier	
	Alendronat (n = 519) %	Alendronat 10 mg daglig (n = 370) %	Alendronat 10 mg daglig (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
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
<i>Muskel/skjelett</i>				
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
<i>Nevrologiske</i>				
Hodepine	0,4	0,3	2,6	1,5

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 ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/1000$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/100$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria og angioødem

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: symptomatisk hypokalsemi, ofte i sammenheng med predisponerende tilstander^{\$}

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, svimmelhet[†]

Mindre vanlige: dysgeusi[†]

Øyesykdommer

Mindre vanlige: inflammasjoner i øyet (uveitt, skleritt, episkleritt)

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: vertigo[†]

Svært sjeldne: osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: magesmerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagal ulcus*, dysfagi*, oppblåst mage, sure oppstøt.

Mindre vanlige: kvalme, brekninger, gastritt, øsofagitt*, øsofagale erosjoner*, melena[†]

Sjeldne: øsofagal striktur*, orofaryngal ulcerasjon*, øvre gastrointestinale PUBs (perforasjon, ulces, 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 muskler/skjelett (knokkel, muskel eller ledd), noen ganger alvorlig^{†§}

Vanlige: hevelser i ledd[†]

Sjeldne: osteonekrose i kjeven[§], atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet (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), typisk i forbindelse med behandlingsstart[†]

[§]Se pkt. 4.4

[†]Hyppigheten i kliniske studier var den samme i legemiddel- og placebogruppen.

^{*}Se pkt. 4.2 og 4.4

[‡]Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

Frekvenskategorien sjelden er estimert på grunnlag av relevante kliniske studier.

[‡]Identifisert i erfaringer 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

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

Håndtering

Ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering 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 oppeist.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bifosfonater.

ATC-kode: M05BA04

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Alendronat Sandoz er natriumalendronat trihydrat, et bisfosfonat som hemmer osteoklastisk beinresorpsjon uten noen direkte virkning på beindannelsen. Prekliniske studier har vist at alendronats foretrukne lokalisasjon er steder med aktiv resorpsjon. Osteoklast-aktiviteten 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 ben mineral tetthet (BMD) i rygg eller hofte på 2,5 standard avvik (SD) under gjennomsnittsverdien til en normal ung populasjon eller som et tidligere brudd, uavhengig av BMD.

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

Virkingen av alendronat på beinmassen og bruddforekomster hos postmenopausale kvinner ble undersøkt i to identiske tidlige effektstudier (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 ryggstøyle, 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 utvidelsen av disse studiene fortsatte beinmineraltettheten i ryggstøyle 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 av 2027 pasienter som hadde hatt minst ett virvelbrudd (krompresjonsfraktur) 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 % reduksjon på 51 %).
- FIT 2: En fireårig studie av 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) i forekomsten av hoftebrudd (alendronat 1,0 % vs. placebo 2,2 %, en reduksjon på 56 %) og i forekomsten av ≥ 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 $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) var imidlertid lik i de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon

Alendronat er studert hos et lite antall pasienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er utilstrekkelige til å understøtte bruken hos barn.

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 %.

Metabolisme

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

Eliminasjon

Etter én enkelt intravenøs dose av [¹⁴C] 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 nyre-clearance av alendronat 71 ml/min, og systemisk clearance oversteg ikke 200 ml/min. Plasmakonsentrasjonene 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 punkt 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 karsinogenitet. Studier hos drektige rotter har vist at behandling med alendronat 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 økt forekomst av ufullstendig ossifikasjon hos fostre. Relevansen i forhold til mennesker er ukjent.

6 FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Karragen
Makrogol

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)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i OPA-Aluminium-PVC/aluminium blisterpakninger og innsatt i en kartong.

Pakningsstørrelser:

2, 4, 6, 8, 12, 14 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

07-4904

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.05.2008

Dato for siste fornyelse: 30.09.2011

10 OPPDATERINGSDATO

22.07.2019