

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alendronat Bluefish 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder tilsvarende 70 mg alendronsyre som 91,37 mg natriumalendronat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, ovale, flate tabletter, med dimensjonene 14 x 8 mm, merket på en side med "70".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av postmenopausal osteoporose. Alendronat Bluefish 70 mg tabletter reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Optimal lengde på bisfosfonatbehandling av osteoporose er ikke fastslått. Nyttene ved fortsatt behandling i forhold til mulig risiko med Alendronat Bluefish 70 mg tabletter bør vurderes jevnlig for alle pasienter. Dette gjelder spesielt ved bruk utover 5 år.

For å oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat:

Alendronat Bluefish 70 mg tabletter må tas minst 30 minutter før dagens første mat, drikke eller legemidler, kun med rent vann. Annen drikke (inkludert mineralvann), mat og visse legemidler kan lett redusere absorpsjonen av alendronat (se pkt. 4.5).

For å underlette transport til magesekken og derved redusere risikoen for lokal og øsofageal irritasjon/bivirkninger (se pkt. 4.4):

- Alendronat Bluefish 70 mg tabletter skal svelges like etter man har stått opp om morgenen med et helt glass vann (minst 200 ml).
- Pasienten skal kun svelge Alendronat Bluefish 70 mg tabletter hele. Pasienten skal ikke knuse eller tygge tablettene eller la tablettene løses opp i munnen på grunn av risikoen for orofaryngeale sår.
- Pasienten skal ikke ligge ned før dagens første måltid er inntatt, minst 30 minutter etter inntak av tablettene.
- Pasienten skal ikke ligge ned før minst 30 minutter etter inntak av Alendronat Bluefish 70 mg tabletter.
- Alendronat Bluefish 70 mg tabletter skal ikke tas ved leggetid eller før man har stått opp om morgenen.

Pasienten bør få tilskudd av kalsium og D-vitamin dersom kostinntaket ikke er tilstrekkelig (se pkt. 4.4).

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

Bruk ved nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med GFR over 35 ml/minutt. På grunn av manglende erfaring er ikke alendronat Bluefish 70 mg tabletter anbefalt til pasienter med nedsatt nyrefunksjon og GFR under 35 ml/minutt.

Pediatrisk populasjon: Alendronatnatrium er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt ved tilstander forbundet med pediatrisk osteoporose (se også pkt. 5.1).

Alendronat Bluefish 70 mg tabletter er ikke undersøkt ved behandling av glukokortikoidindusert osteoporose.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Øsofagusforandringer og andre faktorer som forsinker øsofagustømming 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.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus

Alendronat kan forårsake lokal irritasjon i øvre gastrointestinalslimhinne. På grunn av mulig risiko for forverring av grunnsykdommen, bør alendronat gis med forsiktighet til pasienter med pågående plager i øvre gastrointestinaltraktus, som dysfagi, øsofagussykdom, gastritt, duodenitt, sår eller ved nylig gjennomgått (i løpet av det siste året) alvorlig gastrointestinal sykdom, som magesår eller gastrointestinalblødning, eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltraktus enn pyloroplastikk (se pkt. 4.3). Hos pasienter med påvist Barretts øsofagus bør foreskrivende lege vurdere nytte mot mulig risiko med alendronat hos den enkelte pasient.

Øsofagusbivirkninger (av og til alvorlige som krever sykehusinnleggelse) som øsofagitt, øsofagussår og øsofaguserosjon, i sjeldne tilfeller fulgt av øsofagusstriktur, er rapportert hos pasienter som får alendronat. Leger bør derfor være oppmerksomme på tegn eller symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasienter bør instrueres til å seponere alendronat og oppsøke lege dersom de får symptomer på øsofagusirritasjon som dysfagi, smerter ved svelging, retrosternalsmerter, ny eller forverret halsbrann (se pkt. 4.8).

Faren for alvorlige øsofagusbivirkninger synes 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 til og forstås av pasienten (se pkt. 4.2). Pasientene bør informeres om at risikoen for øsofagusproblemer kan øke dersom instruksjonene ikke følges.

På tross av at økt risiko ikke er observert i omfattende kliniske studier, har det vært sjeldne rapporter (etter markedsføring) om ventrikel- og duodenalsår, enkelte alvorlige med komplikasjoner (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven, vanligvis forbundet med tanntrekking og/eller lokal infeksjon (inkludert osteomyelitt) er rapportert hos kreftpasienter som får behandlinger som primært omfatter intravenøse

bisfosfonater. Mange av disse pasientene fikk også cytostatika og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven er også rapportert hos pasienter med osteoporose som får orale bisfosfonater.

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

- bisfosfonatets styrke (høyest for zoledronsyre), administrasjonsvei (se ovenfor) og kumulativ dose
- kreft, cytostatikabehandling, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking
- anamnese med tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tanninngrep og dårlig tilpassede tannproteser

Tannundersøkelse med egnet forebyggende tannpleie bør overveies før behandling med orale bisfosfonater hos pasienter med dårlig tannhelse.

Under behandling bør disse pasientene om mulig unngå invasiv tannbehandling. Hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under bisfosfonatbehandling, kan tannkirurgi forverre tilstanden. Det foreligger ikke data som indikerer at seponering av bisfosfonatbehandling reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven hos pasienter med behov for tanninngrep. Behandlendes leges kliniske vurdering bør danne grunnlaget for den enkelte pasients behandling ut fra en individuell nytte/risikovurdering.

Ved bisfosfonatbehandling bør alle pasienter oppfordres til god munnhygiene, regelmessige tannlegekontroller og rapportering av orale symptomer som løse tenner, smerter og 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, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Muskel-/skjelettsmerter

Ben-, ledd- og/eller muskelsmerter er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Etter markedsføring har disse symptomene sjelden vært alvorlige og/eller invalidiserende (se pkt. 4.8). Symptomene har startet fra én dag til flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasienter fikk symptomlindring etter seponering av behandlingen. Et mindretall fikk tilbakefall av symptomer når de ble eksponert for samme legemiddel igjen eller et annet bisfosfonat.

Atypiske lårbeinsfrakturer

Atypiske subtrokanter og diafysale lårbeinsfrakturer er rapportert ved bisfosfonatbehandling, hovedsakelig hos pasienter som får langtidsbehandling ved osteoporose. Disse tverrgående eller korte skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett nedenfor lille trokanter til rett over suprakondylærutvidelsen. Frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde lår- eller lyskesmerter, ofte forbundet med billediagnostiske tegn på stressfrakturer, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et fullstendig lårbeinsbrudd. Frakturene var ofte bilaterale, og derfor bør lårbeinet på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskiftet. Det ble også rapportert om at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med stressfrakturer er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytterisikovurdering.

Ved bisfosfonatbehandling bør pasienter rådes til å rapportere eventuelle smerter i lår, hofte eller lyske, og alle pasienter med slike symptomer bør utredes for delvis lårbeinsfraktur.

Hudreaksjoner

Etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Glemt dose

Pasienter skal instrueres om at dersom de glemmer å ta en dose av Alendronat Bluefish 70 mg tabletter, skal de ta en tablett morgenen etter at de husker det. De skal ikke ta to tabletter samme dag, men fortsette med en tablett ukentlig, som opprinnelig planlagt på sin valgte ukedag.

Nedsatt nyrefunksjon

Alendronat anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon og GFR under 35 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Bein- og mineralmetabolisme

Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel og alder bør vurderes.

Hypokalsemi må korrigeres før behandling med alendronat startes (se pkt. 4.3). Andre tilstander som påvirker mineralomsetningen (som D-vitaminmangel og hypoparatyreose) bør også behandles effektivt før oppstart av behandling med dette legemidlet. Hos pasienter med slike tilstander bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi kontrolleres under behandling med Alendronat Bluefish 70 mg tabletter.

På grunn av alendronats positive effekt på økning av benmineraliseringen, kan fall i serumkalsium og -fosfat inntreffe, spesielt hos pasienter som tar glukokortikoider, hvor kalsiumopptaket kan være redusert. Disse er vanligvis små og asymptomatiske. Det er likevel rapport sjeldne tilfeller av symptomatisk hypokalsemi som i enkelte tilfeller har vært alvorlig og gjerne forekommet hos pasienter med disponerende tilstander (f. eks. hypoparatyreose, D-vitaminmangel og kalsiummalabsorpsjon). Det er derfor ekstra viktig å sikre tilstrekkelig inntak av kalsium og D-vitaminer hos pasienter som får glukokortikoider.

Alendronat Bluefish inneholder 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 vil trolig mat og drikke (inkludert mineralvann), kalsiumstilsjudd, antacida og visse orale legemidler påvirke absorpsjonen av alendronat. Derfor må pasienten vente minst 30 minutter etter inntak av Alendronat Bluefish 70 mg tabletter før annet oralt legemiddel inntas (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det forventes ingen andre klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner. En del pasienter i kliniske studier fikk østrogen (intravaginalt, transdermalt eller oralt) samtidig med alendronat. Det ble ikke påvist bivirkninger som kunne tilskrives samtidig bruk av disse.

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

Selv om ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført, er alendronat i kliniske studier brukt samtidig med en rekke andre legemidler som ofte foreskrives, uten holdepunkter for 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. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronat gitt under drektighet forårsaket dystoki relatert til hypokalsemi hos rotter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om alendronat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Alendronat bør ikke brukes ved 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 frigivelse tilbake til systemisk sirkulasjon, er direkte relatert til dosen og varigheten av bisfosfonatbruken (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen data om fosterrisiko hos mennesker. Det er imidlertid en teoretisk risiko for fosterskade, hovedsakelig på skjelettet, dersom en kvinne blir gravid etter å ha fullført en kur med bisfosfonatbehandling. Betydningen av faktorer som tid fra opphør av bisfosfonatbehandling til befruktning, hvilket bisfosfonat som er brukt og administrasjonsmåten (intravenøs versus oral) på risikoen, har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alendronat Bluefish har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Visse bivirkninger (f.eks. tåkesyn, svimmelhet og sterke skjelett-, muskel- eller leddsmerter (se pkt. 4.8)) som er rapportert med Alendronat Bluefish 70 mg tabletter kan imidlertid påvirke enkelte pasienters evne til å kjøre eller bruke maskiner. Individuell respons på Alendronat Bluefish 70 mg tabletter kan variere (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en ettårsstudie med postmenopausale kvinner med osteoporose hadde alendronat 70 mg én gang i uken (n = 519) og alendronat 10 mg/døgn (n = 370) tilsvarende sikkerhetsprofil.

I to treårsstudier med nesten identisk design, med postmenopausale kvinner (alendronat 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) hadde alendronat 10 mg/døgn og placebo tilsvarende sikkerhetsprofil.

Bivirkninger rapportert av utprøverne som mulig, sannsynlig eller definitivt legemiddelrelaterte er presentert nedenfor dersom de forekom hos $\geq 1\%$ i noen av behandlingsgruppene i ettårsstudien, eller hos $\geq 1\%$ av pasientene som ble behandlet med alendronat 10 mg/døgn og med større forekomst enn hos pasienter som fikk placebo i treårsstudiene:

	Ettårsstudie		Treårsstudier	
	Alendronat 70 mg én gang i uken (n = 519)	Alendronat 10 mg/døgn (n = 370)	Alendronat 10 mg/døgn (n = 196)	Placebo (n = 397)
	%	%	%	%
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
magesmerter	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
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
ventrikkelsår	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 i muskler og skjelett (ben, muskler eller ledd)	2,9	3,2	4,1	2,5
muskelkramper	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
hodepine	0,4	0,3	2,6	1,5

Bivirkningstabell

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

Frekvensene er definert som:

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 ($< 1/10\ 000$)

Forstyrrelser i immunsystemet:	<i>Sjeldne:</i> overfølsomhetsreaksjoner, inkludert urticaria og angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	<i>Sjeldne:</i> symptomatisk hypokalsemi, ofte i forbindelse med disponerende tilstander. §
Nevrologiske sykdommer:	<i>Vanlige:</i> hodepine, svimmelhet† <i>Mindre vanlige:</i> dysgeusi†
Øyesykdommer:	<i>Mindre vanlige:</i> øyebetennelse (uveitt, skleritt eller episkleritt)
Sykdommer i øre og labyrint:	<i>Vanlige:</i> vertigo† <i>Svært sjeldne:</i> Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
Gastrointestinale sykdommer:	<i>Vanlige:</i> magesmerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagussår*, dysfagi*, bukspenning, sure oppstøt <i>Mindre vanlige:</i> kvalme, oppkast, gastritt, øsofagitt*, øsofaguserosjoner*, melena† <i>Sjeldne:</i> øsofagusstriktur*, orofaryngeale sår*, øvre gastrointestinale PUB (perforasjoner, sår, blødninger) §
Hud- og underhudssykdommer:	<i>Vanlige:</i> alopeci†, kløe† <i>Mindre vanlige:</i> utslett, erytem <i>Sjeldne:</i> utslett med lysfølsomhet, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ‡
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	<i>Svært vanlige:</i> smerter i muskler og skjelett (ben, muskler eller ledd) som av og til er alvorlige†§

	<i>Vanlige:</i> hevelser i ledd† <i>Sjeldne:</i> osteonekrose i kjeven‡§, atypiske subtrokanter og diafysale lårbeinsfrakturer (klasseeffekt av bisfosfonater) ⊥
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	<i>Vanlige:</i> asteni†, perifert ødem† <i>Mindre vanlige:</i> forbigående symptomer som ved en akuttfasereaksjon (myalgi, generell sykdomsfølelse og i sjeldne tilfeller feber), vanligvis i forbindelse med behandlingsstart†.
§Se pkt. 4.4 †Frekvens i kliniske studier var tilsvarende i legemiddel- og placebogruppene. *Se pkt. 4.2 og 4.4 ‡ Denne bivirkningen ble påvist ved rapportering etter markedsføring. Frekvensen sjelden ble anslått utifra relevante kliniske studier. ⊥Påvist ved rapportering 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 bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus som urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller sår, kan oppstå ved oral overdosering.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater.

ATC-gruppe: M05B A04

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Alendronat Bluefish 70 mg tabletter, alendronatmononatriumtrihydrat, er et bisfosfonat som hemmer osteoklastenes benresorpsjon uten noen direkte effekt på bendannelsen. Prekliniske studier har vist fortrinnsvis lokalisering av alendronat på steder med aktiv resorpsjon. Osteoklastenes aktivitet hemmes, men rekruttering og binding av osteoklaster påvirkes ikke. Ben dannet under behandling med alendronat har normal kvalitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporose

Osteoporose defineres som BMD i ryggrad eller hofte 2,5 SD under gjennomsnittsverdien hos en normal ung populasjon, eller som en tidligere tretthetsfraktur uavhengig av BMD.

Terapeutisk ekvivalens mellom alendronat 70 mg én gang i uken (n = 519) og alendronat 10 mg daglig (n = 370) er vist i en ettårig multisenterstudie hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Den

gjennomsnittlige BMD-økningen i korsryggen ett år etter studiestart var 5,1 % (95 % KI: 4,8, 5,4 %) i gruppen som fikk 70 mg én gang i uken og 5,4 % (95 % KI: 5,0, 5,8 %) i gruppen som fikk 10 mg daglig. Gjennomsnittlige BMD-økninger var 2,3 % og 2,9 % i lårhals og 2,9 % og 3,1 % i hoften totalt i gruppene som fikk henholdsvis 70 mg én gang i uken og 10 mg daglig. De to behandlingsgruppene var også like med hensyn til BMD-økning i andre deler av skjelettet.

Alendronats effekter på benmasse og frakturinsidens hos postmenopausal kvinner ble undersøkt i to innledende effektstudier med identisk design (n = 994) samt i frakturintervensjonsstudien (Fracture Intervention Trial - FIT: n = 6459).

I de innledende effektstudiene var gjennomsnittlige økninger i benmineraltetthet (BMD) etter tre år med alendronat 10 mg/døgn i forhold til placebo 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i henholdsvis ryggrad, lårhals og trokanter. Total kropps-BMD økte også signifikant. Det var en 48 % reduksjon (alendronat 3,2 % mot placebo 6,2 %) av andelen pasienter behandlet med alendronat som fikk én eller flere virvelfrakture i forhold til de som fikk placebo. I de toårige forlengelsene av disse studiene fortsatte BMD i ryggrad og trokanter å øke, og BMD i lårhals og kroppen totalt var den samme.

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

- FIT 1: En treårsstudie med 2027 pasienter som hadde hatt minst én virvel(kompresjons)fraktur ved studiestart. I denne studien reduserte daglig alendronat forekomsten av ≥ 1 ny virvelfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % mot placebo 15,0 %). Dessuten ble det funnet en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av hoftefrakturer (1,1 % mot 2,2 %, en reduksjon på 51 %).
- FIT 2: En fireårsstudie med 4432 pasienter med lav benmasse, men som ikke hadde hatt noen virvelfraktur. I denne studien ble det sett en signifikant forskjell ved en subgruppeanalyse av osteoporotiske kvinner (37 % av den totale populasjonen som tilfredsstiller definisjonen av osteoporose gitt ovenfor), i forekomsten av hoftefrakturer (alendronat 1,0 % mot placebo 2,2 %, en reduksjon på 56 %) og i forekomsten av ≥ 1 virvelfraktur (2,9 % mot 5,8 %, en reduksjon på 50 %).

Laboratorieverdier

I kliniske studier ble asymptomatiske, milde og forbigående reduksjoner i serumkalsium og -fosfat observert hos henholdsvis ca. 18 % og 10 % av pasientene som tok alendronat 10 mg daglig, mot cirka 12 % og 3 % av dem 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

Alendronatnatrium har blitt studert hos et lite antall pasienter med osteogenesis imperfecta under 18 år. Resultatene er ikke tilstrekkelige til å støtte bruk av alendronatnatrium hos pediatriske pasienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sammenlignet med en intravenøs referansedose, var gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet av alendronat hos kvinner 0,64 % ved doser fra 5 til 70 mg gitt etter en natts faste, to timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten ble redusert 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 mat eller drikke.

Biotilgjengeligheten var ubetydelig når alendronat ble gitt sammen med eller inntil to timer etter en standardisert frokost. Samtidig inntak alendronat og kaffe eller appelsinjuice reduserte biotilgjengeligheten med ca. 60 %.

Hos friske forsøkspersoner ga ikke oralt prednison (20 mg tre ganger daglig i fem dager) klinisk relevant endring av alendronats orale biotilgjengelighet (en gjennomsnittlig økning på 20 % til 44 %).

Distribusjon

Rottestudier viser at alendronat midlertidig distribueres til bløtvev etter intravenøs administrasjon av 1 mg/kg, men deretter raskt om distribueres til ben eller utskilles i urin. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum, eksklusive ben, er ved "steady state" minst 28 liter hos mennesker. Plasmakonsentrasjoner av legemiddel etter terapeutiske orale doser er for lave for analytisk påvisning (< 5 ng/ml). Proteinbinding i humant plasma ca 78 %.

Biotransformasjon

Det er ingen holdepunkter for at alendronat metaboliseres hos dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Etter en intravenøs enkeltdose med [¹⁴C]-alendronat, ble ca 50 % av radioaktiviteten utskilt i urin i løpet av 72 timer, og lite eller ingen radioaktivitet ble gjenfunnet i fæces. Etter en intravenøs enkeltdose på 10 mg var nyreclearance av alendronat 71 ml/minutt, og systemisk clearance oversteg ikke 200 ml/minutt. Plasmakonsentrasjonen falt med mer enn 95 % i løpet av seks timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid hos mennesker anslås til å overskride ti år, hvilket gjenspeiler frisetting av alendronat fra skjelettet. Alendronat utskilles ikke via syre- eller basetransportsystemene i nyrene hos rotter, og antas derfor ikke å påvirke utskillelse av andre legemidler via disse systemene hos mennesker.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at legemiddel som ikke lagres i bensubstans, utskilles raskt i urinen. Det er ikke funnet holdepunkter for metning av opptak i ben etter kronisk dosering med kumulative intravenøse doser inntil 35 mg/kg hos dyr. Selv om kliniske data ikke er tilgjengelige, er det sannsynlig at eliminering av alendronat via nyrene vil være redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, slik som hos dyr. Derfor kan en noe større akkumulering av alendronat i ben 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, gentoksisitet og karsinogenitet. Rottestudier har vist at behandling med alendronat under drektighet var forbundet med dystoki hos mordyret ved nedkomst, som var relatert til hypokalsemi. I studier hadde rotter gitt høye doser en økt forekomst av ufullstendig bendannelse hos fostre. Relevansen for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Magnesiumstearat

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)

Al/Al blisterpakninger

Pakninger med 2, 4, 8, 12, 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

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O.Box 49013, 10028, Stockholm, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-5760

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.08.2009

Dato for siste fornyelse: 06.03.2014

10. OPPDATERINGSDATO

11.05.2023