

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll (koncentration)</u>
Sverige	HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Danmark		Alendronat HEXAL	10 mg	Tabletter	Oral användning	10 mg per tablett
Belgien		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Danmark	Alendronate Sandoz 10 mg tabletten	10 mg	Tabletter	Oral användning	10 mg per tablett
Danmark		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Danmark	Alendronicht	10 mg	Tabletter	Oral användning	10 mg per tablett
Grekland		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Danmark	Forosa	10 mg	Tabletter	Oral användning	10 mg per tablett

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ALENDRONAT HEXAL MED SYNONYMER (se bilaga I)

Det aktiva innehållsämnet i Alendronat HEXAL 10 mg tabletter, alendronsyra i form av natriumalendronattrihydrat, är en bifosfonat som hämmar osteoklastisk benresorption utan någon direkt inverkan på benbildningen.

Osteoporos definieras som en benmineraldensitet (BMD) i ryggrad eller höft som ligger 2,5 standardavvikelser under medelvärde för en normal, ung population eller som en tidigare skörhetsfraktur, oavsett benmineraldensitet.

Den sökande ombads lämna en ytterligare motivering för den breda indikationen "behandling av osteoporos hos män" för Alendronat HEXAL.

Den sökande lämnade in en omfattande översikt över litteraturen om behandling av osteoporos hos män.

Studierna indikerar att 10 mg alendronat dagligen kan öka både vertebral och icke-vertebral benmineraldensitet hos män med primär osteoporos. Två studier från Orwell och Ringe visade att alendronatbehandling jämfört med placebo respektive alfacalcidol minskade incidensen av vertebralfrakturer hos män med osteoporos. Ingen verkan på icke-vertebrala frakturer har dock visats i denna population.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ/PRODUKTRESUMÉER, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP förordar att godkännande för försäljning samt ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel för referensmedlemsstaten beviljas för Alendronate HEXAL med synonymer (se bilaga I) 10 mg tabletter med beaktande av följande:

- Den dokumentation som lämnades av den sökande stödjer att 10 mg dagligen kan öka såväl vertebral som icke-vertebral benmineraldensitet hos män med primär osteoporos.
- Ingen effekt på icke-vertebrala frakturer har dock visats i denna population.

CHMP rekommenderade följande indikation, som följer riktlinjen för utvärdering av läkemedelsprodukter för behandling av primär osteoporos (CHMP/EWP/552/95 Rev.2)

"Behandling av osteoporos hos män som löper ökad risk för frakturer. En minskning av incidensen av vertebrala men inte av icke-vertebrala frakturer har visats."

Dessutom inbegreps andra ändringar av produktresumé, märkning och bipacksedel som inte berör utfallet av hänskjutningsförfarandet i enlighet med riktlinjen om produktresuméer, excipientlistan och den senaste kvalitetsöversynen av malldokument.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat HEXAL och associerade namn (se bilaga I) 10 mg tabletter

[Se bilaga I – Kompetteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10mg alendronsyra (i form av natriumalendronattrihydrat).

Hjälpämne: 103,95 mg laktosmonohydrat per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit till benvit, kapselformad tablett präglad med "AN 10" på ena sidan och "Arrow logotyp" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos.

Alendronat minskar risken för kot- och höftfrakturer.

Behandling av osteoporos hos män med förhöjd risk för frakturer. En minskning av frekvensen kotfrakturer har visats, dock inte av andra frakturer.

Profylax av glukokortikoidinducerad osteoporos.
(se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Endast avsett för oral användning.

Postmenopausal osteoporos:

Den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen.

Manlig osteoporos:

Den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen.

Glukokortikoidinducerad osteoporos:

För postmenopausala kvinnor som inte behandlas med östrogen är den rekommenderade dosen en 10 mg tablett dagligen. För andra populationer se produktresumé för preparat som innehåller 5 mg alendronat.

För att erhålla tillfredsställande absorption av alendronat

Alendronat HEXAL tabletter måste intas på fastande mage med vanligt vatten omedelbart efter uppstigning på morgonen och minst 30 minuter före dagens första intag av mat, dryck eller annat läkemedel. Det är sannolikt att andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

För att läkemedlet snabbt skall nå magsäcken och därigenom minska risken för irritation/biverkningar lokalt och i matstrupen (se avsnitt 4.4).

- Alendronat HEXAL tabletter skall sväljas med ett helt glas vatten (minst 200 ml) vid uppstigningen för dagen.
- Alendronat HEXAL tabletter skall sväljas hela. Patienten skall inte tugga, suga på eller låta tabletten lösas upp i munnen på grund av risken för sårbildning i munhåla/svalg.
- Patienter skall inte ligga ned förrän efter dagens första måltid som får intas tidigast 30 minuter efter intag av tabletten.
- Patienter skall inte ligga ned förrän 30 minuter efter intag av Alendronat HEXAL tabletter.
- Alendronat HEXAL tabletter bör inte intas vid sänggående eller före uppstigning på morgonen.

Patienter bör få tillskott av kalcium och vitamin D om kosten är otillräcklig (se avsnitt 4.4).

Användning till äldre patienter:

I kliniska prövningar uppvisades ingen åldersrelaterad skillnad avseende alendronats effekt- och säkerhetsprofil. Dosen behöver därför inte justeras för äldre patienter.

Användning vid nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med glomerulär filtreringshastighet (GFR) över 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion, om deras GFR är mindre än 35 ml/min, eftersom erfarenhet av sådan användning saknas.

Användning vid nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering.

Användning till barn

Alendronat HEXAL rekommenderas inte för användning till barn eftersom uppgifter om säkerhet och effekt saknas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer tömning av passagen såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upp i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

Se även avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Alendronat kan orsaka lokal irritation i den övre magtarmkanalens slemhinna. Eftersom det finns risk för att den underliggande sjukdomen försämras, skall försiktighet iakttas om alendronat ges till patienter med aktivt problem i övre magtarmkanalen såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit eller sår samt i fall av svår gastrointestinal sjukdom under det senaste året såsom magsår, aktiv gastrointestinal blödning eller kirurgiskt ingrepp i övre magtarmkanalen förutom pyloroplastik (se avsnitt 4.3).

Biverkningar som drabbar esofagus (i vissa fall svåra biverkningar som kräver sjukhusinläggning) såsom esofagit, esofagala sår eller esofagal erosion, i sällsynta fall åtföljda av esofagal striktur, har rapporterats hos patienter behandlade med alendronat. Läkaren skall därför vara uppmärksam på eventuella tecken eller symptom på möjlig esofagal reaktion. Patienter skall rådas att avbryta behandlingen med alendronat och uppsöka läkare om de lägger märke till symptom på esofagal irritation såsom dysfagi, smärta vid sväljning, retrosternal smärta eller ny/förvärrad halsbränna.

Risken för svåra esofagala biverkningar betraktas som större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller som fortsätter att ta alendronat efter att ha uppvisat symptom som tyder på esofagal irritation. Det är mycket viktigt att patienten får och förstår fullständiga anvisningar om administrering (se avsnitt 4.2). Patienter skall informeras om att risken för esofagala problem kan öka om de inte följer dessa anvisningar.

Trots att ingen ökad risk har observerats vid omfattande, kliniska prövningar, har sällsynta fall av magsår och sår i tolvfingertarmen rapporterats, varav vissa var svåra och åtföljdes av komplikationer, efter godkännande av det ursprungliga preparatet. Ett orsakssamband kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Alendronat rekommenderas inte för patienter med nedsatt njurfunktion om deras GFR är mindre än 35 ml/min (se avsnitt 4.2).

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist, ålder och användning av glukokortikoid skall tas i beaktande.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat inleds (se avsnitt 4.3). Andra rubbningar i mineralmetabolismen (såsom brist på vitamin D och hypoparatyroidism) skall också effektivt behandlas innan alendronatterapin börjar. Hos patienter med dessa tillstånd skall kalcium i serum och symtom på hypokalcemi kontrolleras under behandlingen med alendronat.

På grund av alendronats positiva effekter på ökningen av benmineralisering kan en minskning av kalcium och fosfat i serum inträffa. Minskningen är vanligtvis ringa och asymtomatisk. I sällsynta fall har dock symtomatisk hypokalcemi rapporterats som i vissa fall har varit svår hos patienter med predisponerande tillstånd (t.ex. hypoparatyroidism, brist på vitamin D och malabsorption av kalcium). Det är därför viktigt att säkerställa att patienter som tar glukokortikoider har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D.

Osteonekros i käken, som vanligtvis sätts i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av patienterna hade också fått behandling med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

Tandundersökning med lämplig, förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer (t.ex. cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, dålig munhygien).

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken.

Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

Ben-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Efter godkännande har dessa symtom sällan setts och/eller varit handikappande (se avsnitt 4.8). Tiden till symtomen har inträffat har varierat från en dag till flera månader efter att behandlingen inletts. Hos de flesta patienter försvann symtomen efter att behandlingen avslutats. Hos en subgrupp återkom symtomen när samma läkemedel eller en annan bisfosfonat användes på nytt.

Alendronat HEXAL tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption .

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidigt intag är det sannolikt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumtillskott, antacida och vissa orala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Patienter måste därför vänta minst 30 minuter efter intag av alendronat innan de tar något annat oralt läkemedel (se avsnitt 4.2).

Inga andra kliniskt signifikanta interaktioner med den aktiva substansen förväntas. Ett antal patienter vid de kliniska prövningarna behandlades med östrogen (intravaginalt, transdermalt eller oralt) samtidigt med alendronat. Inga biverkningar kunde relateras till kombinationsbehandlingen.

Inga specifika interaktionsstudier har utförts men alendronat har använts i kliniska prövningar samtidigt med ett antal andra ofta ordinerade läkemedel utan tecken på kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med alendronat saknas. Djurstudier har visat effekter på benbildning hos fostret vid höga doser. Alendronat administrerat till dräktig råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3). Alendronat skall därför inte användas under graviditet.

Det är inte känt huruvida alendronat utsöndras i modersmjölk hos människa. Alendronat skall därför inte användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alendronat har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vid två treårsstudier med nästan identiska utformningar och med postmenopausala kvinnor (alendronat 10 mg; n=196; placebo: n=397) uppvisade alendronat 10 mg dagligen och placebo liknande allmänna säkerhetsprofiler.

Biverkningar som rapporterades av prövarna som möjligtvis, sannolikt eller definitivt relaterade till den aktiva substansen är förtecknade nedan, om de inträffade hos $\geq 1\%$ av patienterna i en behandlingsgrupp i ettårsstudien eller hos $\geq 1\%$ av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg dagligen och med högre incidens än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudier.

	<i>Treårsstudier</i>	
	<i>Alendronat 10 mg dagligen (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Magtarmkanalen</i>		
Buksmärtor	6,6	4,8
Dyspepsi	3,6	3,5
Sura uppstötningar	2,0	4,3
Illamående	3,6	4,0
Bukspänning	1,0	0,8
Förstoppning	3,1	1,8
Diarré	3,1	1,8
Dysfagi	1,0	0,0
Flatulens	2,6	0,5
Gastrit	0,5	1,3
Magsår	0,0	0,0
Sår i matstruben	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		
Muskuloskeletal värk (ben, muskulatur eller leder)	4,1	2,5
Muskelkramp	0,0	1,0
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Huvudvärk	2,6	1,5

Följande biverkningar har också rapporterats från kliniska prövningar och/eller efter godkännande:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig ($\geq 1/100, < 1/10$): Huvudvärk

Ögon:

Sällsynt ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$): Uveit, sklerit, episklerit

Magtarmkanalen:

Vanlig ($\geq 1/100, < 1/10$): Buksmärtor, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, sår i matströpen*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar.

Mindre vanlig ($\geq 1/1000, < 1/100$): Illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofagal erosion*, melaena.

Sällsynt ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$): Esofagal striktur*, sårbildning i munhåla/svalg*, PUB (perforation, sår, blödning) i övre magtarmkanalen, ett orsakssamband kan inte uteslutas.

Mycket sällsynt, frekvens okänd: Perforation av esofagus har rapporterats i enstaka fall.

*Se avsnitt 4.2 och 4.4.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynt ($\leq 1/10\,000$): Enstaka fall av svåra hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis har rapporterats.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanlig ($\geq 1/100, < 1/10$): Muskuloskeletala värk (ben, muskulatur eller leder)

Sällsynt ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$): Svår muskuloskeletala värk (ben, muskulatur eller leder) (se avsnitt 4.4)

Okänd frekvens: Osteonekros

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanlig ($\geq 1/1000, < 1/100$): Hudutslag, pruritus, erytem.

Sällsynt ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$): Överkänslighetsreaktioner inklusive urticaria och angioödem. Övergående symtom som vid akut fasreaktion (myalgi, olustkänsla och i sällsynta fall feber) vanligtvis i samband med behandlingens början. Hudutslag med ljuskänslighet. Symtomatisk hypokalcemi, generellt i samband med predisponerande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Efter godkännande har följande reaktioner rapporterats (frekvens okänd):

Centrala och perifera nervsystemet:

Yrsel

Öron och balansorgan:

Vertigo

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Asteni, perifert ödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med bisfosfonater. De flesta rapporterna gäller cancerpatienter, men fall har också rapporterats för patienter som behandlats för osteoporos.

Osteonekros i käken sätts vanligtvis i samband med tandutdragnings och/eller lokal infektion (inklusive

osteomyelit). Cancerdiagnos, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider och dålig munhygien anses också vara riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
Ledsvullnad.

Laboratorievärden: I kliniska provningar observerades asymtomatiska, små och övergående minskningar av kalcium och fosfat i serum hos ca 18 respektive 10% av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg/dag mot 12 respektive 3 % av dem som fick placebo. Incidensen minskningar av serumkalcium till <2,0 mmol/l och serumfosfat till ≤0,65 mmol/l var jämförbar i de två grupperna.

4.9 Överdoser

Hypokalcemi, hypofosfateri och biverkningar i den övre magtarmkanalen såsom magbesvär, halsbränna, esofagit, gastrit eller sår kan förekomma vid oral överdosering. Det finns ingen specifik information avseende överdosering av alendronat. Mjolk eller antacida skall ges för att binda alendronatet. På grund av risken för esofagal irritation, skall kräkning inte framkallas och patienten skall hållas i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater.
ATC-kod: M05BA04

Den aktiva substansen i Alendronat HEXAL tabletter, natriumalendronattrihydrat, är en bisfosfonat som hämmar osteoklastisk benresorption utan direkt effekt på benbildningen. Prekliniska studier har visat att alendronat helst lokaliseras på ställen där aktiv resorption sker. Osteoklastisk aktivitet hämmas men bildning och bindning av osteoklaster påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat har normal kvalitet.

Behandling av postmenopausal osteoporos

Osteoporos definieras som benmineraltätet (bone mineral density, BMD) i ryggkotor eller höft om 2,5 standardavvikelser under medelvärdet hos en normal, ung population eller som en tidigare skörhetsfraktur oberoende av benmineraltätet.

Alendronats effekt på BMD och frakturincidensen hos postmenopausala kvinnor studerades vid två initieella, identiskt utformade effektstudier (n=994) och vid provningen *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

I de initieella effektstudierna var ökningen av BMD med alendronat 10 mg dagligen i jämförelse med placebo 8,8 %, 5,9 % och 7,8 % i ryggkotor, lårbenshals respektive trochanter efter tre år. Total BMD steg också signifikant. Hos patienterna som behandlades med alendronat minskade andelen som drabbades av en eller två kotfrakturer med 48 % (alendronat 3,2 % mot placebo 6,2 %). I de tvååriga förlängningarna av dessa studier fortsatte BMD i ryggkotor och trochanter att öka. Dessutom upprätthölls BMD i lårbenshalsen och hela kroppen.

FIT-studien omfattade två placebokontrollerade provningar i vilka alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare ett eller två år).

- FIT 1: Treårsstudie med 2027 patienter som hade haft minst en kot(kompressions)fraktur vid utgångsläget. I denna studie reducerade dagligt alendronat incidensen ≥1 ny kotfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % mot placebo 15,0 %). Dessutom konstaterades en statistiskt signifikant minskning av incidensen höftfrakturer (1,1 % mot 2,2 %, en minskning om 51 %).
- FIT 2: Fyraårsstudie med 4432 patienter som hade låg benmassa men som inte hade haft någon kotfraktur vid studiens början. I en subgruppsanalys av kvinnor med osteoporos i denna studie (37 % av hela populationen som uppfyllde ovan beskrivna definition av osteoporos) sågs en signifikant skillnad i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0 % mot placebo 2,2 %, en minskning om 56 %) och i incidensen ≥1 kotfrakturer (2,9 % mot 5,8 %, en minskning om 50 %).

Osteoporos hos män med förhöjd risk för frakturer

Effekten av alendronat 10 mg en gång dagligen till män (31-87 år, medelålder 63 år, n=241) med osteoporos har bedömts i en tvåårsstudie. Efter två års behandling med alendronat 10 mg/dag ökade BMD i genomsnitt med 5,3 % i ryggkotor, med 2,6 % i lårbenshals, med 3,1 % i trochanter och med 1,6 % i skelettet som helhet i jämförelse med placebo ($p < 0,001$ vid alla mätpunkter). Effekten av alendronat på BMD var oberoende av ålder, etnisk härkomst, gonadfunktion, BMD i utgångsläget och benomsättning i utgångsläget. Incidensen nya kotfrakturer utvärderades som säkerhetsvariabel. Vid en retrospektiv analys (utförd med kvantitativ radiografi) noterades en ny fraktur (0,8 %) bland patienter behandlade med alendronat, jämfört med 6 nya frakturer (7,1 %) för placebo ($p = 0,017$). Minskningen i kroppslängd var mindre efter behandling med alendronat än med placebo (-0,6 mm respektive -2,4 mm, $p = 0,02$). På andra frakturer än kotfrakturer sågs ingen effekt.

Glukokortikoidinducerad osteoporos

Långvarig användning av steroider är ofta förknippad med utveckling av osteoporos åtföljd av frakturer. Detta inträffar hos både kvinnor och män i alla åldrar. Effekten av alendronat 10 mg och alendronat 5 mg en gång dagligen till kvinnor och män behandlade med steroider (minst 7,5 mg/dag prednison eller likvärdigt medel, mediansdos 10 mg/dag) visades i två ettårsstudier med praktiskt taget identisk utformning. I dessa studier deltog totalt 560 patienter i ålder 17-83 år. Patienterna fick tillskott av kalcium och vitamin D. I jämförelse med placebo, ökade BMD signifikant i ryggkotor (2,41 %), lårbenshals (2,19 %) och trochanter (1,65 %) hos patienter som behandlades med alendronat 5 mg en gång dagligen. Ökningen av BMD med alendronat 10 mg en gång dagligen var densamma som för alendronat 5 mg en gång dagligen hos alla patienter förutom postmenopausala kvinnor som inte behandlades med östrogen. Hos dessa kvinnor var ökningarna (i jämförelse med placebo) med alendronat 10 mg en gång dagligen större än för alendronat 5 mg en gång dagligen i ryggkotor (4,11 % mot 1,56 %) och trochanter (2,84 % mot 1,67 %). Den frakturförebyggande effekten av ökad bentäthet med alendronat 10 mg eller alendronat 5 mg vid kortikosteroidinducerad osteoporos har inte fastställts.

Alendronat 10 mg och 5 mg var effektiva oavsett dos eller steroidanvändningens längd. Dessutom var alendronat 10 mg och alendronat 5 mg effektiva oavsett ålder (< 65 år mot ≥ 65 år), kön, BMD i utgångsläget, benomsättning i utgångsläget och samtidig användning av ett antal vanliga läkemedel. Hos de patienter som behandlades med alendronat i doser upp till 10 mg dagligen och hos vilka en biopsi utfördes efter ett år, sågs inga tecken på rubbningar av benmineraliseringsprocessen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

I jämförelse med en intravenös referensdos var medelvärdet på alendronats orala biotillgänglighet hos kvinna 0,64 % för doser från 5 till 70 mg som gavs efter en natts fasta och två timmar före ett standardiserat morgonmål. Biotillgängligheten minskade till uppskattade 0,46 % och 0,39 % när alendronat gavs en time eller en halvtimme före ett standardiserat morgonmål.

Vid studier av osteoporos var alendronat effektivt när det gavs minst 30 minuter före dagens första måltid eller dryck. Biotillgängligheten var försumbar oavsett om alendronat gavs tillsammans med eller upp till två timmar efter ett standardiserat morgonmål. Samtidig administrering av alendronat och kaffe eller apelsinjuice minskade biotillgängligheten med cirka 60 %. Oralt prednisolon (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) till friska personer ledde inte till någon kliniskt betydelsefull ändring av alendronats orala biotillgänglighet (medelökningen sträckte sig från 20 % till 44 %).

Distribution

Studier med råttor visar att alendronat initieellt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men om distributes därefter snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady-state, exklusive benvävnad, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av aktiv substans i plasma efter orala behandlingsdoser är för låga för analytisk detektion (< 5 ng/ml). Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78%.

Biotransformation

Det finns inga belägg för att alendronat metaboliseras hos djur och människa.

Elimination

Efter en intravenös engångsdos av (^{14}C) alendronat utsöndrades cirka 50% av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar och ringa eller ingen radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos om 10 mg var renal clearance av alendronat 71 ml/min och systemisk clearance överskred inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationer föll med mer än 95% inom 6 timmar efter intravenös administrering. Slutlig halveringstid hos människa beräknas överstiga 10 år vilket speglar frisättning av alendronat ur skelettet. Alendronat utsöndras inte genom njurens syra- eller bastransportsystem hos råtta och man tror därför inte att läkemedlet stör utsöndringen av andra aktiva substanser genom dessa system hos människa.

Egenskaper hos patienter

Prekliniska studier visar att aktiv substans som inte deponeras i benvävnad snabbt utsöndras i urinen. Inga bevis på mättnad av benupptaget uppvisades efter kronisk dosering med kumulativa, intravenösa doser om upp till 35 mg/kg hos djur. Fastän klinisk information saknas är det sannolikt att utsöndringen av alendronat via njuren är mindre hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom hos djur. En något större ackumulering av alendronat i benvävnad kan därför förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier av honråtta visade att behandling med alendronat under dräktighet var förenad med dystoki under partus som relaterades till hypokalcemi. Studier under vilka råtta gavs höga doser visade en ökad incidens ofullständig benbildning hos fostret. Relevansen för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna levereras i triplexblister (PVC/PE/PVDC/AL).
14, 28, 56, 98, 112 och 50 x 1 (enhetsdos).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}> <{DD månad ÅÅÅÅ}>

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}> [Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat HEXAL och associerade namn (se bilaga I) 10 mg tabletter

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
Alendronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 10 mg alendronsyra (i form av natriumalendronattrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
112 tabletter
50 x 1 tablett (endos)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGRÖRLEK

För oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Alendronat HEXAL tabletter ska sväljas hela.

Alendronat HEXAL tabletter måste tas på fastande mage endast med vanligt vatten omedelbart efter uppstigning på morgonen och minst 30 minuter före dagens första intag av mat, dryck eller annat läkemedel. Ligg inte ned förrän 30 minuter efter intag av Alendronat HEXAL.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Alendronat HEXAL

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER**PVC/PE/PVDC/AL****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alendronat HEXAL och associerade namn (se bilaga I) 10 mg tabletter
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Alendronsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. BATCHNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Alendronat HEXAL och associerade namn (se bilaga I) 10 mg tabletter

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Alendronsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal..

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Alendronat HEXAL är och vad det används för
2. Innan du tar Alendronat HEXAL
3. Hur du tar Alendronat HEXAL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alendronat HEXAL ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ALENDRONAT HEXAL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Alendronat tillhör en grupp icke-hormonella läkemedel som kallas bisfosfonater. Alendronat förbygger benförlust och hjälper till att bygga upp benvävnad. Det minskar risken för frakturer i ryggkotor och höfter.

Din läkare har ordinerat Alendronat HEXAL för behandling av din **osteoporos**. Alendronat HEXAL har visats kunna **minska risken för frakturer i ryggkotor och höfter** hos kvinnor och **i ryggkotor** hos män.

Osteoporos är en sjukdom som förtunnar och försvagar kroppens benvävnad. På tidigt stadium har osteoporos vanligen inga symptom. Om sjukdomen lämnas obehandlad kan den dock leda till benbrott. Trots att dessa normalt är smärtsamma kan benbrott i ryggkotor förbli ouppmärksammas tills de orsakar förkortad kroppslängd. Benbrott kan ske under normal, daglig aktivitet t.ex. när du lyfter något eller efter mindre skador som vanligtvis inte orsakar benbrott. Benbrott sker vanligtvis i höften, ryggkotorna eller handleden och kan ge upphov inte bara till smärta utan även till större problem såsom kutrygg och nedsatt rörelseförmåga.

Förutom att behandla dig med Alendronat HEXAL kan din läkare föreslå att du gör vissa ändringar i din livsstil som hjälper ditt tillstånd såsom att:

Sluta röka

Rökning tycks öka hastigheten med vilken du förlorar benmassa och ökar därför även risken för benbrott.

Motionera

I likhet med muskler behöver ben motion för att förbli starka och friska. Tala först med läkaren innan du börjar ett motionsprogram.

Hålla balanserad diet

Läkaren kan råda dig om lämplig diet och eventuella kosttillskott som du behöver ta.

2. INNAN DU TAR ALENDRONAT HEXAL

Ta inte Alendronat HEXAL

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot alendronatnatriumtrihydrat, andra bisfosfonater eller något av övriga innehållsämnen i Alendronat HEXAL
- om du har **vissa problem med matstrupen** (esofagus – röret som förbinder munnen med magsäcken) till exempel försnävning eller svårighet att svälja
- om du inte kan **stå eller sitta upp i minst 30 minuter**
- om läkaren har sagt att du har **låg kalciumhalt i blodet**.

Om du tror att något av dessa tillstånd gäller dig ska du inte ta tablettorna. Tala först med läkaren och följ de råd du får.

Var särskilt försiktig med Alendronat HEXAL

Tala om för läkaren

- om du har **problem med njurarna**
- om du har **problem med att svälja eller med matsmältning**
- om du har **låg kalciumhalt i blodet**.

Irritation, inflammation eller sårbildning i matstrupen (esofagus – röret som förbinder munnen med magsäcken) ofta med symtom som bröstsmärta, halsbränna eller svårighet eller smärta vid sväljning, kan förekomma särskilt om du inte dricker ett helt glas vatten och/eller om du inte väntar minst 30 minuter efter att du har tagit Alendronat HEXAL innan du lägger dig ned. Dessa biverkningar kan förvärras om du fortsätter att ta Alendronat HEXAL efter att du har märkt dessa symtom.

Tala med din läkare innan du tar Alendronat HEXAL om du har haft eller har smärta eller svullnad i tandkött och/eller käken, domnad käke, om käken känns tung eller om du har tappat en tand. Detta kan vara symtom på osteonekros (benvävnadsdöd i käken). Tala med läkaren om du har cancer eller om dina tänder är dåliga eftersom detta är en riskfaktor. Om du står under tandläkarbehandling eller ska genomgå tandkirurgi, berätta för din tandläkare att du tar Alendronat HEXAL.

Alendronat HEXAL skall inte ges till barn och ungdomar.

Intag av andra läkemedel

Det är sannolikt att **kalciumtillskott**, **antacida** och **vissa orala läkemedel** stör absorptionen av Alendronat HEXAL om de tas samtidigt. Därför är det viktigt att du följer anvisningarna som ges i avsnitt 3. "Hur du tar Alendronat HEXAL".

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Intag av Alendronat HEXAL med mat och dryck

Det är sannolikt att mat och dryck (inklusive mineralvatten) minskar effekten hos Alendronat HEXAL om de tas samtidigt. Därför är det viktigt att du följer anvisningarna som ges i avsnitt 3 "Hur du tar Alendronat HEXAL".

Graviditet och amning

Du ska inte ta Alendronat HEXAL om du är eller tror att du kan vara gravid.

Du ska inte ta Alendronat HEXAL om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Alendronat HEXAL påverkar inte din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Alendronat HEXAL

Alendronat HEXAL innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du har intolerans mot vissa sockerarter (till exempel laktos), kontaktar du läkaren innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR ALENDRONAT HEXAL

Ta alltid Alendronat HEXAL enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta en Alendronat 10 mg tablett en gång dagligen.

Följ dessa anvisningar noga för att vara säker på att du har nytta av Alendronat HEXAL.

Det är mycket viktigt att du följer anvisningar 1), 2), 3) och 4) för att Alendronat HEXAL snabbt ska nå magsäcken. Detta bidrar till att minska risken för irritation i matstrupen (esofagus – röret som förbinder munnen med magsäcken).

1) När du har stigit upp på morgonen och innan du äter eller dricker något eller tar ett annat läkemedel, sväljer du en Alendronat HEXAL **med ett helt glas vatten** (inte mineralvatten) (minst 200 ml).

- Ta inte tablett med mineralvatten (varken kolsyrat eller okolsyrat).
- Ta inte tablett med kaffe eller te.
- Ta inte tablett med juice eller mjölk.

2) Tugga inte tablett och låt den inte lösas upp i munnen.

3) Ligg inte ned – **sitt, stå eller gå upprätt i minst 30 minuter** efter att du har tagit tablett. Ligg inte ned förrän du har ätit dagens första måltid.

4) Ta inte Alendronat HEXAL vid sänggående eller innan du har stigit upp för dagen.

5) Om det blir svårt eller smärtsamt att svälja, om du känner värk i bröstet eller får ny eller förvärrad halsbränna, ska du sluta att ta Alendronat HEXAL och kontakta läkaren.

6) När du har svält en Alendronat HEXAL tablett, **vänta minst 30 minuter innan du äter eller dricker något eller tar ett annat läkemedel inklusive antacida, kalciumtillskott och vitaminer**. Alendronat HEXAL har effekt endast om du tar det på fastande mage.

7) Det är viktigt att du fortsätter att ta Alendronat HEXAL så länge läkaren ordinerar läkemedlet. Alendronat HEXAL kan behandla din osteoporos endast om du fortsätter att ta tabletterna.

Om du har tagit för stor mängd av Alendronat HEXAL

Om du av misstag har tagit för många tabletter, drick ett helt glas mjölk och kontakta genast läkaren. Försök inte kräkas och ligg inte ned.

Om du har glömt att ta Alendronat HEXAL

När du kommer på att du har missat en dos, ta som vanligt en tablett på morgonen följande dag. Ta inte två tabletter på samma dag. Fortsätt att ta en tablett om dagen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Alendronat HEXAL orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande uttryck används för att beskriva hur ofta biverkningar har rapporterats.

Mycket vanlig: fler än 1 av 10 patienter

Vanlig: fler än 1 av 100 patienter men färre än 1 av 10 patienter

Mindre vanlig: fler än 1 av 1000 patienter men färre än 1 av 100 patienter

Sällsynt: fler än 1 av 10 000 patienter men färre än 1 av 1000 patienter
Mycket sällsynt: färre än 1 av 10 000 patienter, inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Vanlig:

huvudvärk
buksmärt
känsla av obehag i magen eller rapning efter måltid
förstoppning
mättnadskänsla eller känsla av uppsvälld mage
diarré
väderspänning
halsbränna
svårighet att svälja
smärta vid sväljning
sårbildning i matstrupen (esofagus – röret som förbinder munnen med magsäcken) som kan orsaka
bröstmärta, halsbränna, svårighet att svälja eller smärta när man sväljer
ben-, muskel- eller ledsmärta

Mindre vanlig:

illamående
kräkning
irritation eller inflammation i matstrupen (esofagus - röret som förbinder munnen med magsäcken) eller
magsäcken
svart eller tjärliknande avföring
hudutslag
klåda
hudrodnad

Sällsynt:

dimsyn, ögonsmärta, röda ögon
försnävning av matstrupen (esofagus - röret som förbinder munnen med magsäcken)
munsår efter att tabletterna har tuggats eller sugits på
sår i magsäcken eller tolvfingertarmen (ibland svåra med blödning) men man vet inte säkert att detta orsakas
av Alendronat HEXAL
svår ben-, muskel- och/eller ledsmärta
hudutslag som förvärras av solljus, övergående influensaliknande symtom såsom värk i muskler, allmän
sjukdomskänsla, ibland med feber och vanligtvis vid början av behandlingen
överkänslighetsreaktion såsom nässelutslag och angioödem^[ys2]
symtom på låg kalciumhalt i blodet såsom muskelkramp eller muskelspasmer och/eller stickningar i
fingrarna eller omkring munnen

Mycket sällsynt:

svåra hudreaktioner
perforering (hål) av matstrupen (esofagus - röret som förbinder munnen med magsäcken) har rapporterats i
enstaka fall

Efter godkännande har följande biverkningar rapporterats (frekvens okänd):

yrsel
svullnad i händer eller ben
ingen eller nedsatt styrka
osteonekros (benvävnadsdöd i käken)
ledsvullnad

Det kan vara av hjälp att du antecknar dina symtom, när de börjar och hur länge de varar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ALENDRONAT HEXAL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong. Utgångsdatum avser den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är alendronatnatriumtrihydrat. En tablett innehåller 10 mg alendronsyra i form av alendronatnatriumtrihydrat.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alendronat HEXAL är vita till benvita, kapselformade tabletter präglade med "AN 10" på ena sidan och "Arrow logotyp" på den andra sidan.

Tabletterna tillhandahålls i triplexblister (PVC/PE/PVDC/AL) som innehåller 14, 28, 56, 98, 112 eller 50 x 1 (endos).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

Detta läkemedel är godkänt i EEA:s medlemsstater under följande namn:

Sverige	Alendronat HEXAL
Tyskland	Alendron-HEXAL
Polen	AlendroHEXAL 10
Belgien	Alendronate Sandoz
Danmark	Alendonicht
Grekland	Forosa

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}.

<[Kompletteras nationellt]>