

6. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alendronat "Aurobindo", tabletter 70 mg**

**0. D.SP.NR.**

29072

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alendronat "Aurobindo"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 70 mg alendronsyre (svarende til 91,363 mg alendronatnatrium­trihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide til off-white, ovale, bikonvekse, ikke-overtrukne tabletter præget med "F" på den ene side og "21" på den anden side. Størrelsen er 12,8 mm×7,0 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alendronat "Aurobindo" er indiceret til behandling af postmenopausal osteoporose hos voksne.

Alendronat reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Anbefalet dosis er 1 tablet af 70 mg, 1 gang ugentligt.

Patienterne bør instrueres i, at hvis de glemmer at tage en dosis af Alendronat ”Aurobindo”, skal de tage 1 tablet om morgenen efter, at de kommer i tanke herom. De må ikke tage 2 tabletter samme dag, men skal fortsætte med at tage 1 tablet, 1 gang ugentligt, på den dag de oprindelig har valgt.

Den optimale varighed af bisphosphonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af Alendronat “Aurobindo” for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

*Ældre*

Der er i kliniske undersøgelser ikke vist aldersrelateret forskel i alendronats virkning eller sikkerhedsprofil. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig til ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med kreatininclearance > 35 ml/min. På grund af manglende erfaring bør alendronat ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor kreatininclearance er < 35 ml/min.

*Pædiatrisk population*

Alendronat ”Aurobindos” sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn under 18 år. De foreliggende data for alendronsyre til den pædiatriske population er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Oral anvendelse.

*For at sikre tilstrækkelig absorption af alendronat*

Alendronat “Aurobindo” skal tages mindst 30 minutter før indtagelse af dagens første måltid, drikkevarer eller lægemidler og skal tages sammen med almindeligt vand. Andre drikkevarer (inklusive mineralvand), mad samt visse lægemidler kan reducere absorptionen af alendronat (se pkt. 4.5).

*For at lette transporten til ventriklen og dermed mindske risikoen for lokale bivirkninger og øsofagusirritation/bivirkninger (se pkt. 4.4):*

* Alendronat “Aurobindo” skal tages, når patienten står op eller sidder oprejst, og skal tages med et helt glas vand (mindst 200 ml).
* Patienten må kun sluge Alendronat “Aurobindo” hel. Patienten må ikke knuse eller tygge tabletten eller opløse tabletten i munden på grund af risiko for oropharyngeale ulcerationer.
* Patienten må ikke ligge ned de første 30 minutter efter indtagelsen af Alendronat “Aurobindo” og indtil dagens første måltid er indtaget.
* Alendronat “Aurobindo” må ikke tages ved sengetid eller før patienten står op.

Patienterne skal have supplerende calcium og D-vitamin, hvis der ikke indtages nok gennem føden (se pkt. 4.4).

Alendronat “Aurobindo” 70 mg er ikke undersøgt til behandling af glukokortikoid-induceret osteoporose.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Øsofagusabnormaliteter og andre faktorer, som forsinker øsofagustømning, som for eksempel striktur eller akalasi.
* Manglende evne til at stå eller sidde oprejst i mindst 30 minutter.
* Hypokalcæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Øvre gastrointestinale bivirkninger

Alendronat kan forårsage lokal irritation af slimhinden i den øvre del af mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for forværring of den tilgrundliggende sygdom skal der udvises forsigtighed, når alendronat administreres til patienter med aktive, øvre gastrointestinale problemer, som f.eks. dysphagi, øsofagussygdom, gastritis, duodenitis, ulcera, eller patienter, som for nylig (inden for det sidste år) har haft større gastrointentinal sygdom såsom peptisk ulcus eller aktiv gastrointentinal blødning, eller til patienter, der har fået foretaget kirurgiske indgreb i øvre gastrointestinalkanal ud over pyloroplastik (se pkt. 4.3). Hos patienter med kendt Barretts øsofagus skal receptudskrivende læge overveje fordelene og de potentielle risici ved alendronat for den enkelte patient.

Reaktioner i øsofagus (i nogle tilfælde alvorlige og indlæggelseskrævende), såsom esophagitis, esophageale ulcera samt øsofaguserosioner, i sjældne tilfælde efterfulgt af øsofagusstriktur, har været rapporteret hos patienter, der behandles med alendronat. Lægen skal derfor være opmærksom på ethvert tegn eller symptom, der kan skyldes en mulig reaktion i øsofagus, og patienterne skal instrueres i at stoppe alendronat og søge lægehjælp, hvis de udvikler symptomer såsom dysphagi, synkesmerter, retrosternal smerte, ny eller forværret halsbrand (se pkt. 4.8).

Risikoen for at få alvorlige spiserørsbivirkninger synes større hos patienter, der ikke tager alendronat som foreskrevet og/eller fortsætter med at tage alendronat efter at have udviklet symptomer, der tyder på spiserørsirritation. Det er meget vigtigt, at patienten modtager og forstår de fuldstændige anvisninger om dosering (se pkt. 4.2). Patienterne skal informeres om, at hvis disse anvisninger ikke følges, kan risikoen for spiserørsproblemer øges.

Selv om der ikke er set en forøget risiko i omfattende kliniske forsøg, har der været rapporteret sjældne tilfælde (efter markedsføringen) af ulcus duodeni og ulcus ventriculi, nogle alvorlige og med komplikationer (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kæben

Der er rapporteret osteonekrose i kæben, generelt i forbindelse med tandudtrækning og/eller lokal infektion (herunder osteomyelitis) hos cancerpatienter, der får behandling, inklusive primært intravenøst administrerede biphosphonater. Mange af disse patienter modtog også kemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kæben er ligeledes rapporteret hos patienter med osteoporose, der har været i behandling med oralt administrerede bisphosphonater.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning ved vurdering af den enkelte patients risiko for at udvikle osteonekrose i kæben:

* styrken af biphosphonat (højest for zoledronsyre), administrationsvej (se ovenfor) og kumulativ dosis
* cancer, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehæmmere, rygning
* tidligere tandsygdomme, dårlig mundhygiejne, parodontale lidelser, invasiv tandbehandling og dårligt siddende tandproteser

Der bør overvejes en tandundersøgelse med passende forebyggende tandbehandling før behandling med orale bisphosphonater hos patienter med dårlig tandstatus.

Disse patienter bør så vidt muligt undgå invasive tandbehandlinger, mens de er i behandling. Hos patienter, som udvikler osteonekrose af kæben under bisphosphonatbehandling, kan oralkirugi forværre tilstanden. For patienter, hvor det er nødvendigt med tandbehandlinger, foreligger der ingen data om, hvorvidt ophør med bisphosphonatbehandlingen nedsætter risikoen for osteonekrose af kæben. Den behandlende læges kliniske vurdering bør være vejledende for behandlingsstrategien for den enkelte patient baseret på individuelle risk/benefit-vurderinger.

Under behandling med bisphosphonat skal alle patienter opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, få foretaget rutinemæssige tandeftersyn og indberette alle mundsymptomer som f.eks. tandmobilitet, smerter eller hævelse.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisphosphonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisphosphonater, og som udviser øresymptomer, herunder øresmerter eller udflåd fra øret eller kroniske øreinfektioner.

Knogle-, led- og muskelsmerter

Der er rapporteret knogle-, led- og/eller muskelsmerter hos patienter, der tager bisphosphonater. Efter markedsføringen har disse symptomer sjældent været alvorlige og/eller invaliderende (se pkt. 4.8). Symptomernes indtræden varierede fra én dag til flere måneder efter behandlingens start. De fleste patienter oplevede en symptomlindring efter seponering. En undergruppe oplevede tilbagevenden af symptomer, da de tog samme lægemiddel eller et andet bisphosphonat.

Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisphosphonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblikke frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, og nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisphosphonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisphosphonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

Nedsat nyrefunktion

Alendronat frarådes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor kreatininclearance er mindre end 35 ml/min (se pkt. 4.2).

Knogle og mineralmetabolisme

Andre årsager til osteoporose end østrogenmangel og aldring bør overvejes.

Hypocalcæmi skal korrigeres, før behandling med Alendronat “Aurobindo” indledes (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser af mineralmetabolismen (for eksempel D-vitamin-underskud og hypoparatyroidisme) skal også behandles effektivt før der behandles med dette lægemiddel. Hos patienter med disse forstyrrelser bør serumcalcium og symptomer på hypocalcæmi monitoreres under behandling med Alendronat “Aurobindo”.

På grund af alendronats positive effekt på øgning af knoglemineralerne kan der forekomme fald i serumcalcium og serumphosphat, især hos patienter, der tager glukokortikoider, hvor calciumabsorptionen kan være nedsat. Nedgangen er som regel lille og asymptomatisk. Der har dog været sjældne rapporter om symptomatisk hypocalcæmi, som nogle gange har været alvorligt, og som oftest er optrådt hos patienter med prædisponering for dette (f.eks. hypoparathyroidisme, D-vitamin-mangel og calcium-malabsorption).

Det er derfor særligt vigtigt at sikre tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin hos patienter i behandling med glukokortikoider.

Natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ved samtidig indtagelse af alendronat og mad, drikkevarer (inklusive mineralvand), calciumtilskud, antacida og visse oralt administrerede lægemidler er det sandsynligt, at absorptionen af alendronat påvirkes. Derfor skal patienterne vente mindst 30 minutter efter indtag af alendronat før indtag af andre orale lægemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ingen andre lægemiddelinteraktioner af klinisk signifikans forventes. Et antal patienter i de kliniske forsøg fik østrogen (intravaginalt, transdermalt eller oralt) samtidig med alendronat. Ingen bivirkninger kunne relateres til denne kombinationsbehandling.

Da brugen af NSAIDer er forbundet med gastrointestinal irritation, skal der udvises forsigtighed ved samtidig brug af disse sammen med alendronat.

Selvom der ikke er udført specifikke interaktionsforsøg, er alendronat i kliniske forsøg administreret samtidig med en lang række almindeligt anvendte lægemidler uden tegn på kliniske interaktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af alendronat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. Alendronat administreret til gravide rotter forårsagede hypokalcæmi-relaterede fødselshindringer (se pkt. 5.3).

Alendronat bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om alendronat udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Alendronat må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Bisphosphonater inkorporeres i knoglematrix, hvorfra de gradvist frigives over en årelang periode. Mængden af bisphosphonat, der inkorporeres i knoglerne hos voksne og dermed den mængde, der er tilgængelig for frigivelse tilbage til systemisk cirkulation, er direkte relateret til dosis og varigheden af bisphosphonatbehandlingen (se pkt. 5.2). Der er ingen data vedrørende føtal risiko hos mennesker. Der er dog en teoretisk risiko for fosterskader, fortrinsvis af knoglemæssig karakter, hvis en kvinde bliver gravid efter afsluttet behandlingsforløb med bisphosphonat. Det er ikke undersøgt, om variabler, såsom tiden fra seponering af behandling med bisphosphonat til undfangelse, den specifikke type bisphosphonat samt indgivelsesmåde (intravenøs versus oral), har indflydelse på risikoen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Alendronat “Aurobindo” påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne kan opleve visse bivirkninger (f.eks. sløret syn, svimmelhed og svære knogle-, muskel- eller ledsmerter (se pkt. 4.8)) ved Alendronat “Aurobindo”, som kan påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I et 1-årigt forsøg med postmenopausale kvinder med osteoporose svarede den overordnede sikkerhedsprofil af alendronatnatrium 70 mg administreret 1 gang ugentlig (n = 519) til sikkerhedsprofilen for alendronat 10 mg dagligt (n = 370).

I to næsten identisk tilrettelagte 3-årige forsøg med postmenopausale kvinder (alendronat 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) var den overordnede sikkerhedsprofil af alendronat 10 mg og placebo ens.

Bivirkninger indberettet af investigatorerne som værende muligvis, sandsynligvis eller med sikkerhed relaterede er vist nedenfor, såfremt de forekom hos ≥ 1 % i en af behandlingsgrupperne i det 1-årige forsøg. eller såfremt de i et af de 3-årige forsøg forekom hos ≥ 1 % af patienterne, som blev behandlet med alendronat 10 mg dagligt og med en større incidens end hos patienter, der fik placebo:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1-årigt forsøg | | 3-årige forsøg | |
|  | Alendronat  70 mg  (n = 519) % | Alendronat  10 mg/dag  (n = 370) % | Alendronat  10 mg/dag  (n = 196) % | Placebo  (n = 397) % |
| ***Mave-tarm-kanalen***  Abdominalsmerter  Dyspepsi  Syreregurgitation  Kvalme  Abdominal udspiling  Obstipation  Diarré  Dysphagi  Flatulens  Gastritis  Gastrisk ulcus  Øsofagus ulcus | 3,7  2,7  1,9  1,9  1,0  0,8  0,6  0,4  0,4  0,2  0,0  0,0 | 3,0  2,2  2,4  2,4  1,4  1,6  0,5  0,5  1,6  1,1  1,1  0,0 | 6,6  3,6  2,0  3,6  1,0  3,1  3,1  1,0  2,6  0,5  0,0  1,5 | 4,8  3,5  4,3  4,0  0,8  1,8  1,8  0,0  0,5  1,3  0,0  0,0 |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv***  Muskelskeletale smerter (knogle, muskel eller led) | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| Muskelkramper | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| ***Nervesystemet***  Hovedpine | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er også indberettet i forbindelse med kliniske forsøg og/eller efter markedsføring:

Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), Almindelig (≥ 1/100 < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1.000 < 1/100), Sjælden (≥ 1/10.000 < 1/1.000), Meget sjælden (< 1/10.000 herunder enkeltstående rapporteringer)

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet** | *Sjælden:* overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria og angioødem |
| **Metabolisme og ernæring** | *Sjælden:* symptomatisk hypocalcæmi ofte forbundet med underliggende sygdomme § |
| **Nervesystemet** | *Almindelig:* hovedpine, svimmelhed †  *Ikke almindelig:* dysgeusi † |
| **Øjne** | *Ikke almindelig:* øjenbetændelse (uveitis, scleritis, episcleritis) |
| **Øre og labyrint** | *Almindelig:* vertigo †  *Meget sjælden:* osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisphosphonater) |
| **Mave-tarm-kanalen** | *Almindelig:* abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, diarré, flatulens, øsofagus ulcus\*, dysphagi\*, abdominal udspiling, syreregurgitation.  *Ikke almindelig:* kvalme, opkastning, gastritis, oesophagitis\*, oesophageale erosioner\*, melæna †  *Sjælden:* øsofagusstriktur\*, oropharyngeal ulceration\*, øvre gastrointestinale PUB (perforation, ulcera, blødning) § |
| **Hud og subkutane væv** | *Almindelig:* alopeci †, pruritus †  *Ikke almindelig:* udslæt, erythem  Sjælden: hududslæt med lysfølsomhed, alvorlige hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ‡ |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | *Meget almindelig:* muskuloskeletale (knogle, muskel eller led) smerter, som kan være voldsomme †§  *Almindelig:* hævelse af led †.  *Sjælden:* kæbeosteonekrose‡§, atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer (klassebivirkning for bisphosphonater) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | *Almindelig:* asteni†, perifert ødem†  *Ikke almindelig:* forbigående symptomer som i et akut-fase-respons (myalgi, utilpashed og sjældent feber), typisk i forbindelse med initiering af behandling |

§ *Se pkt. 4.4*

† *Hyppigheden i kliniske forsøg for gruppen, der fik lægemidlet, var sammenlignelig med gruppen, der fik placebo.*

\* *Se pkt. 4.2 og 4.4*

‡ *Denne bivirkning blev identificeret gennem post-marketing overvågning. Hyppigheden sjælden blev estimeret ud fra relevante kliniske forsøg.*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Oral overdosis kan forårsage hypocalcæmi, hypophosphatæmi og øvre gastrointestinale bivirkninger, som for eksempel maveproblemer, halsbrand, esophagitis, gastritis eller ulcus.

Behandling

Der er ingen specifik information vedrørende behandling af overdosis med alendronat. Der bør indtages mælk eller antacida for at binde alendronat. På grund af risiko for esophageal irritation bør opkastning ikke induceres, og patienten skal forblive oprejst.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Bisphosphonat til behandling af knoglesygdomme.

ATC-kode: M 05 BA 04.

Virkningsmekanisme

Det aktive indholdsstof i Alendronat "Aurobindo", natriumalendronattrihydrat, er et bisphosphonat som hæmmer osteoklasters knogleresorption uden direkte effekt på knogleopbygningen. Prækliniske undersøgelser har vist, at alendronat primært lokaliseres til steder med aktiv resorption. Osteoklasteraktiviteten hæmmes, men rekruttering eller tilhæftning af osteoklaster påvirkes ikke. Knoglemassen, der dannes under behandling med alendronat, har normal knoglestruktur.

Klinisk effekt og sikkerhed

*Behandling af postmenopausal osteoporose*

**Osteoporose defineres som knoglemineraltæthed (BMD) i columna spinalis eller hofte 2,5 SD under gennemsnitsværdien for en normal yngre population eller som en tidligere skørhedsfraktur uanset BMD.**

Den terapeutiske ækvivalens af alendronat 70 mg 1 gang ugentlig (n = 519) og alendronat 10 mg dagligt (n = 370) blev vist i en 1-årig multicenterundersøgelse med postmenopausale kvinder med osteoporose. De gennemsnitlige stigninger fra baseline i columna lumbalis BMD efter 1 år var 5,1 % (95 % CI: 4,8; 5,4 %) i 70 mg-gruppen og 5,4 % (95 % CI: 5,0; 5,8 %) i 10 mg-gruppen. De gennemsnitlige øgninger i BMD var i behandlingsgrupperne med 70 mg 1 gang ugentlig og 10 mg 1 gang daglig henholdsvis 2,3 % og 2,9 % i collum femoris og 2,9 % og 3,1 % i hele hoften. De to behandlingsgrupper var også ens med hensyn til stigninger i BMD andre steder.

Alendronats effekt på knoglemasse og frakturincidens hos postmenopausale kvinder er undersøgt i 2, ens tilrettelagte, initial effekt-undersøgelser (n=994) samt i undersøgelsen "Fracture Intervention Trial" (FIT: n = 6459).

I de initiale effekt-undersøgelser sås, efter 3 års behandling med alendronat 10 mg daglig, gennemsnitlige stigninger i BMD på henholdsvis 8,8 %; 5,9 % og 7,8 % i columna spinalis, collum femoris og trochanter, sammenlignet med placebo. Total BMD øgedes også signifikant. Af patienter i behandling med alendronat oplevede 48 % færre, en eller flere vertebrale frakturer (alendronat 3,2 % versus placebo 6,2 %) sammenlignet med patienter behandlet med placebo. I den 2-årige forlængelse af disse undersøgelser sås fortsat stigning i BMD i columna spinalis og trochanter. BMD i collum femoris og total-BMD blev opretholdt.

FIT bestod af 2 placebokontrollerede undersøgelser med alendronat (5 mg daglig i 2 år og 10 mg daglig i yderligere enten 1 eller 2 år):

* FIT 1: En 3-årig undersøgelse af 2.027 patienter, som havde mindst én vertebral (kompressions) fraktur ved baseline. I denne undersøgelse reducerede alendronat 1 gang daglig incidensen af 1 ny vertebral fraktur med 47 % (alendronat 7,9 % versus placebo 15,0 %). Derudover fandtes statistisk signifikant reduktion i incidensen af hoftefrakturer (1,1 % versus 2,2 %, en reduktion på 51 %).
* FIT 2: En 4-årig undersøgelse af 4.432 patienter med lav knoglemasse, men uden vertebral fraktur ved baseline. I denne undersøgelse observeredes en signifikant forskel i en analyse af undergruppen af osteoporotiske kvinder (37 % af global population, som havde osteoporose svarende til ovennævnte definition) i incidensen af hoftefrakturer (alendronat 1,0 % versus placebo 2,2 %, en reduktion på 56 %) og i incidensen af 1 vertebral fraktur (2,9 % versus 5,8 %, en reduktion på 50 %).

*Laboratoriefund*

Der er i kliniske forsøg set asymptomatiske, milde og forbigående fald i serumcalcium og serumphosphat hos henholdsvis ca. 18 % og 10 % af de patienter, der fik alendronat 10 mg/dag versus ca. 12 % og 3 % af de patienter, der fik placebo. Imidlertid var incidensen af fald i serumcalcium til < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og serumphosphat til ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ens i begge behandlingsgrupper.

*Pædiatrisk population*

Alendronatnatrium er undersøgt i en lille gruppe patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaterne er for utilstrækkelige til at underbygge alendronatbehandling af pædiatriske patienter med osteogenesis imperfecta.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

I forhold til intravenøs referencedosis er den orale gennemsnitlige biotilgængelighed for alendronat, når det administreres efter en nats faste og 2 timer før et standardiseret morgenmåltid, 0,64 % hos kvinder ved doser fra 5-70 mg. Biotilgængeligheden reduceredes til ca. 0,46 % og 0,39 %, når alendronat administreredes en time eller en halv time før et standardiseret morgenmåltid. I osteoporoseundersøgelserne var alendronat effektivt, når det administreredes mindst 30 minutter før dagens første måltid eller indtag af drikkevarer.

Biotilgængeligheden var uvæsentlig, hvad enten alendronat blev administreret sammen med eller op til 2 timer efter et standardiseret morgenmåltid. Samtidig administration af alendronat og kaffe eller appelsinjuice reducerede biotilgængeligheden med ca. 60 %.

Hos raske forsøgspersoner ændrede oral prednison (20 mg, 3 gange daglig i 5 dage) ikke alendronats orale biotilgængelighed i signifikant grad (gennemsnitlig stigning fra 20-44 %).

Fordeling

Undersøgelser med rotter viser, at alendronat forbigående distribueres i blødt væv efter intravenøs administration af 1 mg/kg, men herefter hurtigt redistribueres til knogler eller udskilles i urinen. Det gennemsnitlige steady-state fordelingsrum, ikke medregnende knogler, er mindst 28 liter hos mennesker. Plasmakoncentrationer af lægemidlet efter terapeutiske, orale doser er under analysegrænsen (<5 ng/ml). Proteinbindingen i humant plasma er ca. 78 %.

Biotransformation

Der er ikke fundet tegn på, at alendronat metaboliseres i dyr eller mennesker.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis [14C] alendronat udskilles ca. 50 % af radioaktiviteten i urinen inden for 72 timer, og meget lidt eller ingen radioaktivitet genfindes i fæces. Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mg er renal clearance 71 ml/minut, og systemisk clearance overstiger ikke 200 ml/min. Plasmakoncentrationen falder med mere end 95 % inden for 6 timer efter intravenøs administration. På baggrund af den langsomme frigivelse af alendronat fra skelettet vurderes halveringstiden hos mennesker til at være over 10 år. Alendronat udskilles hos rotter ikke via nyrernes syre- eller basetransportsystem og forventes derfor ikke hos mennesker at interferere med andre lægemidlers udskillelse via disse systemer.

Nedsat nyrefunktion

Prækliniske undersøgelser viser, at det lægemiddel, der ikke deponeres i knoglen, hurtigt udskilles i urinen. Der er ikke vist mætning af knogleoptagelsen efter kronisk dosering med kumulative, intravenøse doser på op til 35 mg/kg hos dyr. Der foreligger ingen kliniske data herfor, men det er sandsynligt, at eliminationen af alendronat via nyrerne, ligesom hos dyr, vil være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der kan derfor muligvis forventes en større akkumulering af alendronat i knogler hos mennesker med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Undersøgelser med rotter har vist, at behandling med alendronat under graviditet var associeret med hypocalciæmirelateret fødselshindring hos hunrotter. I undersøgelser har rotter, der har fået høje doser, øget incidens af inkomplet føtal ossifikation. Det vides ikke, om dette er relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon (K-30)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister og HDPE-beholder

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alendronat ”Aurobindo”-tabletter er tilgængelige i PVC/PE/PVdC-aluminiumblisterpakninger og hvid uigennemsigtig rund HDPE-beholder med hvid uigennemsigtig polypropylenlukning.

Pakningsstørrelser:

Blister: 2, 4, 8, 12, 20, 30, 40, 50 og 60 tabletter.

HDPE flaskebeholderen: 30, 50, 60 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Malta

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53463

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. december 2023