

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Alendronat Actavis 70 mg, töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur jafngildi 70 mg af alendrónsýru (sem natríumalendrónatþríhýdrat). Lyfið inniheldur laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Kringlótt, hvít, kúpt tafla með áletruninni „70“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf. Alendrónsýra dregur úr hættu á hryggliða- og mjaðmarbrotum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur er ein 70 mg tafla einu sinni í viku.

Til að tryggja fullnægjandi frásog alendrónats þarf að:

Taka Alendronat Actavis 70 mg að morgni, a.m.k. 30 mínútum áður en fæðu eða drykkjar er neytt og önnur lyf eru tekin, og eingöngu með venjulegu drykkjarvatni. Aðrir drykkir (þ.á m. sódavatn), fæða og sum lyf geta dregið úr frásogi alendrónats (sjá kafla 4.5).

Til að flýta fyrir að lyfið berist niður í maga og draga úr líkum á staðbundinni ertingu og ertingu í vélinda eða aukaverkunum (sjá kafla 4.4):

- Ætti aðeins að taka Alendronat Actavis 70 mg að morgni dags, eftir að farið er á fætur, og þá með fullu glasi af vatni (a.m.k. 200 ml).
- Sjúklingar eiga að gleypa Alendronat Actavis 70 mg töfluna í heilu lagi. Sjúklingar eiga ekki að mylja eða tyggja töflurnar og ekki skal láta þær leysast upp í munnnum vegna hættu á sáramyndunum í munnkoki.
- Ættu sjúklingar ekki að leggjast niður fyrr en eftir að þeir hafa neytt fyrstu fæðu dagsins, en það ætti að vera a.m.k. 30 mínútum eftir að taflan er tekin.
- Ættu sjúklingar ekki að leggjast niður fyrr en a.m.k. 30 mínútum eftir að Alendronat Actavis 70 mg er tekið.
- Ætti hvorki að taka Alendronat Actavis 70 mg fyrir svefn né áður en farið er á fætur að morgni.

Sjúklingar ættu að fá kalk og D-vítamín ef ekki er nægjanlegt magn af því í fæðunni (sjá kafla 4.4).

Notkun hjá öldruðum: Aldur hafði hvorki áhrif á virkni né öryggi alendrónats í klínískum rannsóknum. Það er því ekki þörf á að breyta skömmtum fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi: Það er ekki þörf á að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með gauklasíunarhraða yfir 35 ml/mín. Ekki er ráðlagt að nota alendrónat handa sjúklingum með gauklasíunarhraða undir 35 ml/mín., þar sem nægileg reynsla er ekki fyrir hendi.

Notkun handa börnum og unglíngum: Alendrónat hefur verið rannsakað hjá litlum hópi sjúklinga undir 18 ára aldri með beinstökkva (osteogenesis imperfecta). Niðurstöður nægja ekki til að styðja notkun lyfsins fyrir börn eða unglínga.

Notkun Alendronat Actavis 70 mg til meðferðar við beinþynningu af völdum sykurstera hefur ekki verið rannsökuð.

4.3 Frábendingar

- Afbrigðilegt vélanda og annað sem seinkar tæmingu þess, s.s. þrenging eða vélandakrampi.
- Sjúklingur getur ekki setið eða staðið uppréttur í a.m.k. 30 mínútur.
- Ofnæmi fyrir alendrónati eða einhverju hjálparefnanna.
- Blóðkalsíumlækkun.
- Sjá einnig kafla 4.4.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alendrónat getur valdið staðbundinni ertingu í slímhúð efri hluta meltingarvegarins.

Þar sem sá möguleiki er fyrir hendi að undirliggjandi sjúkdómur versni, skal gæta varúðar þegar alendrónat er gefið sjúklingum með virka sjúkdóma í efri hluta meltingarvegar, s.s. kyngingartregðu, sjúkdóma í vélanda, bólgur í maga eða skeifugörn eða sáramyndun. Ennfremur þeim sem hafa nýlega (á síðastliðnu ári) haft alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi svo sem ætisár eða blæðingu og þeim sem gengist hafa undir skurðaðgerð á efri hluta meltingarvegar, að undanskilinni magaportslögun (pyloroplasty) (sjá kafla 4.3).

Aukaverkanir í vélanda (sem geta verið svo alvarlegar að sjúkrahúsinnlögn er nauðsynleg), s.s. vélandabólga, -sár og -fleiður sem í sjaldgæfum tilvikum leiða til þrengingar í vélanda, hafa verið skráðar hjá sjúklingum í alendrónatmeðferð. Læknar ættu því að vera á verði gagnvart einkennum sem benda til áhrifa í vélanda og benda skal sjúklingunum á að hætta að taka inn alendrónat og leita til læknis ef þeir verða varir við ertingu í vélanda, svo sem kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk undir bringubeini eða brjóstsviða sem fer versnandi eða hefur ekki verið til staðar áður.

Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélanda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem ekki taka alendrónat inn á réttan hátt og/eða halda áfram að taka alendrónat inn eftir að einkenni koma fram sem benda til ertingar í vélanda. Það er mjög mikilvægt að sjúklingar fái fullnægjandi leiðbeiningar um það hvernig beri að taka lyfið inn og að þeir skilji þær (sjá kafla 4.2).

Upplýsa skal sjúklinga um að sé leiðbeiningunum ekki fylgt geti það aukið hættu á aukaverkunum í vélanda.

Þrátt fyrir að aukin áhætta hafi ekki komið fram í víðtækum klínískum rannsóknum hafa sjaldgæf tilfelli um sáramyndun í maga og skeifugörn verið skráð (eftir markaðssetningu), sum alvarleg og með fylgikvillum.

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka sem yfirleitt tengist tanndrætti og/eða staðbundinni sýkingu (m.a. bein- og mergbólgu) hjá krabbameinssjúklingum sem fengu m.a. bisfosfónöt, aðallega í bláæð. Margir þessara sjúklinga fengu einnig krabbameinslyfjameðferð og barkstera.

Einnig hefur verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum með beinþynningu sem fengu bisfosfónöt til inntöku.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum áður en meðferð með bisfosfónötum hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti (t.d. krabbamein, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barkstera, lélega munnhirðu, tannslíðurssjúkdóm, reykingar).

Meðan á meðferð stendur á að forðast tannaðgerðir hjá þessum sjúklingum ef hægt er. Tannaðgerð getur gert illt verra hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka meðan á bisfosfónatmeðferð stendur. Ekki liggja fyrir upplýsingar varðandi sjúklinga sem þarfnast tannaðgerða sem segja til um hvort það dregur úr hættu á beindrepi í kjálka að stöðva meðferð með bisfosfónötum. Taka á mið af klínísku mati meðferðarlæknis við ákvörðun um hvað gera skuli í hverju tilviki á grundvelli mats á ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Bein-, lið-, og/eða vöðvaverkir hafa verið skráðir hjá sjúklingum sem taka bisfosfónöt. Samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu lyfsins hafa þessi einkenni mjög sjaldan reynst alvarleg og/eða gert sjúkling ófæran (sjá kafla 4.8). Tíminn sem leið fram að upphafi einkenna var frá einum degi til nokkurra mánaða frá upphafi meðferðar. Einkennin hurfu hjá flestum þegar meðferð var hætt. Einkennin tóku sig upp aftur hjá hluta sjúklinga við endurtekningu meðferðar með sama lyfi eða öðru bisfosfónati.

Ráðleggja skal sjúklingum að gleymi þeir að taka skammt af Alendronat Actavis 70 mg, skulu þeir taka eina töflu strax morguninn eftir að þeir muna eftir því. Þeir mega ekki taka tvær töflur sama daginn en skulu halda skal áfram að taka eina töflu einu sinni í viku, á þeim degi sem upphaflega var valinn.

Ekki er mælt með alendrónati handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þegar gauklasíunarhraði er minni en 35 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Athuga skal hvort aðrar orsakir geti verið fyrir beinþynningu en estrógenskortur og öldrun.

Leiðréttu þarf blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með alendrónati er hafin (sjá kafla 4.3). Einnig þarf að ná stjórn á öðrum röskunum sem hafa áhrif á efnaskipti steinefna (svo sem D-vítamínskorti og kalkvakaskorti (hypoparathyroidism)). Hjá sjúklingum með þessar raskanir skal hafa eftirlit með kalki í sermi og einkennum blóðkalsíumlækkunar meðan á meðferð með Alendronat Actavis 70 mg stendur.

Þar sem alendrónat tekur þátt í að auka steinefni í beinum, getur komið fram lækkun í styrk kalks og fosfats í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem taka sykurstera þar sem frásog kalsíums getur hafa minnkað. Venjulega er lækkunin minniháttar og einkennalaus. Í sjaldgæfum tilfellum hefur þó verið tilkynnt um blóðkalsíumlækkun með einkennum, sem hefur í stöku tilfellum reynst alvarleg, og kemur oftast fram hjá sjúklingum sem eru sérlega móttækilegir (hafa t.d. kalkvakaskort, D-vítamínskort og minnkað kalkfrásog). Það er sérstaklega mikilvægt að tryggja að sjúklingar sem taka sykurstera fái nægilegt kalk og D-vítamín.

Tilkynnt hefur verið um álagsbrot (brot vegna lélegrar beingerðar (insufficiency fractures)) í nærenda lærleggs hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með alendrónsýru í langan tíma (tími frá upphafi meðferðar að broti í meirihluta tilfella var á bilinu 18 mánuðir til 10 ár).

Brotin komu fram eftir minniháttar áverka eða án áverka og sumir sjúklingar fengu verki í lærin, oft tengt sýnilegum merkjum um álagsbrot við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en algert lærleggsbrot kom í ljós. Brotin voru oft beggja vegna, því er mikilvægt að lærleggurinn sé skoðaður hinum megin (contralateral) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með bisfosfónati og orðið fyrir lærleggsbroti. Einnig hefur verið tilkynnt um að þessi brot grói illa.

Mælt er með því að hætta bisfosfónat meðferð hjá sjúklingum með álagsbrot, háð mati á ástandi sjúklings, byggt á einstaklingsbundnu mati á ávinningi/áhættu.

Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mjög líklegt er að matur og drykkur (þ.á m. sódavatn), kalk, sýrubindandi lyf og önnur lyf til inntöku trúfli frásog alendrónats, sé það tekið inn samtímis. Því eiga sjúklingar að láta líða a.m.k. 30 mínútur frá því að þeir taka alendrónat, þar til þeir taka önnur lyf (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ekki er búist við neinum öðrum milliverkunum sem hafa klíníská þýðingu. Sumir sjúklinganna í klínískum rannsóknum fengu estrógen (í leggöng, um húð eða til inntöku) á meðan þeir tóku alendrónat. Engar aukaverkanir komu fram í tengslum við þessa samhliða meðferð.

Þó að ekki hafi verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum var alendrónat notað samhliða fjölda annarra algengra lyfja í klínískum rannsóknum, án nokkurra klínískra einkenna um aukaverkanir.

Þar sem tengsl eru á milli ertingar í meltingarvegi og bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (NSAID), skal fara varlega í að nota þess konar lyf samhliða alendrónati.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki skal nota Alendrónat á meðgöngu. Fullnægjandi upplýsingar um notkun alendrónats á meðgöngu liggja ekki fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska eða þroska eftir fæðingu. Þegar alendrónat var gefið rottum á meðgöngu olli það erfiðleikum við got í tengslum við lágt kalkgildi í blóði (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort alendrónat skilst út í brjóstamjólk kvenna. Því eiga konur með börn á brjósti ekki að nota alendrónat.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Samt sem áður geta ákveðnar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun alendrónats haft áhrif á hæfni sjúklinga til aksturs eða stjórnunar véla. Viðbrögð einstaklinga við alendrónatsýru geta verið mismunandi (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Í rannsókn sem stóð yfir í eitt ár hjá konum sem höfðu beinþynningu eftir tíðahvörf, var öryggi svipað þegar notuð voru 70 mg af alendrónatsýru (n=519) og 10 mg af alendrónati einu sinni á dag (n=370).

Í tveimur nánast eins uppbyggðum rannsóknum til þriggja ára hjá konum eftir tíðahvörf, var öryggi notkunar 10 mg af alendrónati einu sinni á dag svipað og lyfleysu (alendrónat 10 mg: n=196, lyfleysa: n=397).

Eftirtaldir aukaverkanir sem taldir eru upp hér á eftir voru skráðar af rannsóknaraðilum sem hugsanlega, líklega eða örugglega tengdar lyfinu ef þær áttu sér stað hjá $\geq 1\%$ sjúklinga í öðrum hvorum meðferðarhópnum í rannsókninni sem stóð í eitt ár og einnig ef þær áttu sér stað hjá $\geq 1\%$ sjúklinga í hópnum sem fékk 10 mg á dag af alendrónati í rannsóknunum sem stóðu í þrjú ár, og voru þar jafnframt tíðari en hjá þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu:

Eins árs rannsókn

Þriggja ára rannsóknir

	Alendrónsýra 70 mg (n=519) %	Alendrónat 10 mg/dag (n=370) %	Alendrónat 10 mg/dag (n=196) %	Lyfleysa (n=397) %
<i>Meltingarfæri</i>			/	
kviðverkir	3,7	3,0	6,6	4,8
meltingartruflanir	2,7	2,2	3,6	3,5
súrt bakflæði	1,9	2,4	2,0	4,3
ógleði	1,9	2,4	3,6	4,0
þaninn kviður	1,0	1,4	1,0	0,8
hægðatregða	0,8	1,6	3,1	1,8
niðurgangur	0,6	0,5	3,1	1,8
kyngingartregða	0,4	0,5	1,0	0,0
vindgangur	0,4	1,6	2,6	0,5
magabólga	0,2	1,1	0,5	1,3
magasár	0,0	1,1	0,0	0,0
vélindasár	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Stoðkerfi</i>			/	
verkir í stoðkerfi (beinum, vöðvum eða liðum)	2,9	3,2	4,1	2,5
vöðvakrampar	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Taugakerfi</i>			/	
höfuðverkur	0,4	0,3	2,6	1,5

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig verið skráðar í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu:

[Algengar: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Sjaldgæfar: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)]

Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talinn ofsakláði og ofsabjúgur.

Efnaskipti og næring:

Mjög sjaldgæfar:

Blóðkalsíumlækkun með einkennum, oft hjá sjúklingum sem eru sérstaklega viðkvæmir (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi:

Algengar:

Höfuðverkur.

Augu:

Mjög sjaldgæfar:

Æðahjúpsbólga, hvítuhýðisbólga, grunn hvítuhýðisbólga.

Meltingarfæri:

Algengar: Kviðverkir, meltingartruflanir, hægðatregða, niðurgangur, vindgangur, vélindasár*, kyngingartregða*, þaninn kviður, súrt bakflæði.

Sjaldgæfar: Ógleði, uppköst, magabólga, vélindabólga*, fleiður í vélinda*, sortusaur.

Mjög sjaldgæfar: Þrenging í vélinda*, sár í munnkoki*, ætisár í efri hluta meltingarveggar (rof, sár, blæðing) (sjá kafla 4.4).

Tíðni ekki þekkt (eftir markaðssetningu): Bragðskynstruflun

*Sjá kafla 4.2 og 4.4.

Húð og undirhúð:

Sjaldgæfar: Útbrot, kláði, roðapot, hármisur.

Mjög sjaldgæfar: Útbrot ásamt ljósnæmi.

Koma örsjaldan fyrir: Einstök tilvik um alvarleg húðeinkenni, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju.

Stoðkerfi, stoðvefur, bein:

Algengar: Verkur í stoðkerfi (beinum, vöðvum eða liðum).

Mjög sjaldgæfar: Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem eru í bisfosfonatmeðferð. Meirihluti tilfellanna tengdist krabbameinssjúklingum, en slík tilfelli komu einnig fram hjá sjúklingum í meðferð við beinþynningu. Beindrep í kjálka verður aðallega í kjölfar tanndráttar og/eða staðbundinnar sýkingar (þ.á m. bein- og mergbólgu). Krabbamein, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barksterar, léleg tannhirða og reykingar eru einnig áhættuþættir; miklir verkir í stoðkerfi (beinum, vöðvum eða liðamótum) (sjá kafla 4.4).

Álagsbrot í næranda lærleggs (sjá kafla 4.4).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög sjaldgæfar: Skammvinnra einkenna hefur skyndilega orðið vart (vöðvaþrauta, lasleika og örsjaldan hita), oftast þegar meðferð er hafin.

Eftir markaðssetningu hafa eftirfarandi aukaverkanir verið skráðar (tíðni er ekki þekkt):

Taugakerfi: Svimi.

Eyru og völungarhús: Sundl.

Stoðkerfi, stoðvefur, bein: Liðbólga.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: Þróttleysi, útlímabjúgur.

Rannsóknaniðurstöður:

Í klínískum rannsóknum kom fram einkennalaus, væg og tímabundin lækkun á kalsíum- og fosfatgildum í blóði hjá u.þ.b. 18% og 10% (í þessari röð) sjúklinga í meðferð með 10 mg/dag af alendronati, en hjá u.þ.b. 12% og 3% þeirra sem fengu lyfleysu. Þrátt fyrir það var tíðni lækkunar í sermi á kalsíumi í <8,0 mg/dl (2,0 mmól/l) og fosfati í ≤2,0 mg/dl (0,65 mmól/l) svipuð hjá báðum hópunum.

4.9 Ofskömmun

Blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatslækkun og aukaverkanir í efri hluta meltingarvegar, s.s. magaþægindi, brjóstsviði, bólga í vélinda, bólga í maga eða sáramyndun, geta hlotist af inntöku of stórra skammta.

Engar sértækar upplýsingar eru fyrir hendi um meðferð vegna ofskömmunar alendrónats. Gefa skal mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda alendrónatið. Vegna hættu á ertingu í vélinda skal ekki framkalla uppköst og sjúklingurinn ætti að sitja eða standa uppréttur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bisfosfónat, til meðferðar við sjúkdómum í beinum.
ATC flokkur: M05BA04

Virka efnið í Alendronat Actavis 70 mg, natríumalendrónatþrífýdrat, er bisfosfónat sem hamlar beinþynningu af völdum beinátfrumna en hefur ekki nein bein áhrif á beinmyndun. Forklínískar rannsóknir sýna að alendrónat sest fremur á staði þar sem beinþynning á sér stað. Það kemur í veg fyrir virkni beinátfrumna en hefur ekki áhrif á nýliðun þeirra eða bindingu. Það bein sem myndast meðan á meðferð með alendrónati stendur er eðlilega myndað.

Meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf

Beinþynning er skilgreind sem steinefnabéttni beina (BMD: Bone Mineral Density) í hrygg eða mjöðm 2,5 staðalfrávikum undir meðalgildi hjá eðlilegum ungum einstaklingum eða sem fyrri brot á stökkum beinum, óháð steinefnabéttni þeirra.

Í fjölsetra rannsókn sem stóð yfir í eitt ár hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf, var sýnt fram á að meðferð með alendrónasýru 70 mg (n=519) jafngildir meðferð með 10 mg af alendrónati einu sinni á dag (n=370). Meðalaukning frá grunnildi steinefnabéttni í lendahrygg eftir eitt ár var 5,1% (95% öryggisbil: 4,8, 5,4%) í hópnum sem fékk 70 mg einu sinni í viku og 5,4% (95% öryggisbil: 5,0, 5,8%) í hópnum sem fékk 10 mg á dag. Meðalaukning á steinefnabéttni var annars vegar 2,3% í lærleggshálsi og 2,9% í mjöðm, hjá þeim sem fengu 70 mg einu sinni í viku, og hins vegar 2,9% í lærleggshálsi og 3,1% í mjöðm, hjá þeim sem fengu 10 mg á dag. Meðferðarhóparnir voru svipaðir m.t.t. aukningar á steinefnabéttni annars staðar í beinagrindinni.

Verkun alendrónats til aukningar beinmassa og áhrif þess á tíðni beinbrota hjá konum eftir tíðahvörf voru metin í tveimur eins uppbyggðum upphafsrannskóknum (n=994), og einnig í rannsókn á því hvernig koma megri í veg fyrir beinbrot vegna beinþynningar „The Fracture Intervention Trial“ (FIT: n=6.459).

Í upphafsrannskóknunum varð meðalaukning á steinefnabéttni beina eftir inntöku 10 mg/dag af alendrónati í þrjú ár, 8,8% í hrygg, 5,9% í lærleggshálsi og 7,8% í lærleggshnútu (trochanter), í samanburði við lyfleysu. Marktæk aukning varð einnig á heildarþéttni steinefna í beinum í öllum líkamanum. Það varð 48% lækkun á hlutfalli þeirra einstaklinga sem fengu eitt eða fleiri hryggjaliðabrot, þegar einstaklingar sem fengu alendrónat voru bornir saman við þá sem fengu lyfleysu (alendrónat 3,2% : lyfleysa 6,2%). Þegar rannsóknirnar voru framlengdar um tvö ár varð áframhaldandi aukning á steinefnabéttni í hrygg og lærleggshnútu, en steinefnabéttni í lærleggshálsi og í líkamanum í heild hélst óbreytt.

FIT-rannsóknin (The Fracture Intervention Trial) samanstóð af tveimur samanburðarrannsóknunum með lyfleysu og daglegri inntöku alendrónats (5 mg á dag í tvö ár og 10 mg á dag í eitt eða tvö ár til viðbótar):

- FIT 1: Þriggja ára rannsókn á 2.027 sjúklingum með a.m.k. einn samfallinn hryggjarlið. Í rannsókninni sýndi alendrónat 47% lækkun á tíðni ≥ 1 nýs brots í hryggjarlið (alendrónat 7,9% : lyfleysa 15,0%). Að auki var um tölfræðilega marktæka lækkun á tíðni mjaðmarbrota að ræða (1,1% : 2,2%, 51% lækkun).
- FIT 2: Fjögurra ára rannsókn á 4.432 sjúklingum með lítinn beinmassa en sem höfðu ekki fengið brot í hryggjarlið við upphaf rannsóknar. Í rannsókninni var marktækur munur á tíðni mjaðmarbrota (alendrónat 1,0% : lyfleysa 2,2%, 56% lækkun) og á tíðni ≥ 1 brots í hryggjarlið (2,9% : 5,8%, 50% lækkun) við greiningu á undirhópi kvenna með beinþynningu (37% heildarinnar sem uppfylla framangreind skilyrði um beinþynningu).

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Hlutfallslegt aðgengi alendrónats hjá konum eftir inntöku, borið saman við viðmiðunarskammt í bláæð, var 0,64% þegar það var gefið á fastandi maga (þ.e. eftir næturföstu) og tveimur klukkustundum fyrir staðlaðan morgunverð fyrir skammta á bilinu 5 til 70 mg. Aðgengi alendrónats minnkaði álíka mikið, þ.e. niður í 0,46% og 0,39% þegar það var gefið heilli eða hálfri klukkustund fyrir staðlaðan morgunverð. Í rannsóknum á beinþynningu hafði alendrónat virkni þegar það var gefið a.m.k. 30 mínútum áður en fyrstu fæðu eða drykkjar dagsins var neytt.

Aðgengi var hverfandi bæði þegar alendrónat var gefið samtímis stöðluðum morgunverði og þegar það var gefið allt að tveimur klukkustundum eftir staðlaðan morgunverð. Þegar alendrónat var tekið inn samtímis kaffi eða appelsínusafa minnkaði aðgengi þess um u.þ.b. 60%.

Ekki varð klínískt mikilvæg breyting á aðgengi alendrónats (meðalaukning var frá 20% til 44%) hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu prednisón til inntöku (20 mg þrisvar á dag í fimm daga).

Dreifing

Rannsóknir á rottum sýna að alendrónat dreifist tímabundið út í mjúkvefi eftir gjöf 1 mg/kg í bláæð, en dreifist síðan hratt út í bein eða skilst út í þvagi. Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi, að beinum undanskildum, er a.m.k. 28 lítrar hjá mönnum. Plasmapéttni lyfsins eftir inntöku lækningalegra skammta er of lág til greiningar (< 5 ng/ml). Próteinbinding í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 78%.

Umbrot

Ekkert bendir til þess að alendrónat umbroti í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Eftir gjöf eins skammts af [^{14}C]-alendrónati í bláæð, skilst u.þ.b. 50% geislavirkinnar út í þvagi innan 72 klukkustunda en lítil sem engin geislavirkni kemur fram í hægðum. Eftir einn 10 mg skammt í bláæð var úthreinsun alendrónats um nýru 71 ml/mín. og almenn úthreinsun fór ekki yfir 200 ml/mín. Plasmapéttni féll um meira en 95% innan sex klukkustunda eftir gjöf í bláæð. Lokahelmingunartími hjá mönnum er talinn vera lengri en tíu ár, sem endurspeglar losun alendrónats úr beinum. Alendrónat útskilst ekki um sýru- eða basaflutningsleiðir í nýrum hjá rottum og því er ekki gert ráð fyrir að alendrónat hafi áhrif á útskilnað annarra lyfja sem skiljast út eftir þessum leiðum hjá mönnum.

Ákveðnir sjúklingahópar

Forklínískar rannsóknir sýna að það lyf sem ekki sest í bein skilst hratt út í þvagi. Ekkert benti til mettnar á upptöku alendrónats í beinum eftir langvarandi gjöf lyfsins í skömmtum sem valda uppsöfnun, allt að 35 mg/kg, í bláæð hjá dýrum. Þrátt fyrir að engar klínískar upplýsingar séu fyrir hendi, er líklegt að útskilnaður alendrónats um nýru sé minnkaður hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, eins og á við hjá dýrum. Því má búast við meiri uppsöfnun alendrónats í bein hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Upplýsingar, aðrar en klínískar, byggðar á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum, bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Rannsóknir á alendrónatmeðferð á meðgöngu hjá rottum hafa sýnt fram á erfiðleika við got í tengslum við blóðkalsíumlækkun. Einnig hafa rannsóknir á rottum sýnt að séu þeim gefnir stórir skammtar af alendrónati á meðgöngu veldur það aukinni tíðni ófullkominnar beinmyndunar hjá fósturum. Þýðing þess fyrir menn er óljós.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cellactose 80
Natríumkroskarmellósi (E468)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC-/álþynnur í pakkningum sem innihalda 2, 4 eða 12 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/08/073/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. nóvember 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. desember 2009.