

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst (för varje indikation)

Indikation/målgrupp	Postmenopausal osteoporos
Incidens och prevalens	<p>Incidensen av osteoporos hos postmenopausala kvinnor fortsätter att öka med den stigande åldern hos befolkningen. För nuvarande uppskattas mer än 200 miljoner människor över hela världen ha osteoporos.</p> <p>Incidensen av höftfrakturer hos kvinnor över 50 år beräknades och gavs som det årliga antalet höftfrakturer per 10 000 kvinnor.</p> <p>I Förenta staterna och i den Europeiska unionen har ungefär 30 % av alla postmenopausala kvinnor osteoporos och man har uppskattat att fler än 40 % av de här kvinnorna kommer att drabbas av ett eller flera benbrott på grund av benskörheten under deras återstående livstid.</p> <p>En av tre postmenopausala kvinnor och en av fem män över 50 år kommer att få benbrott orsakade av osteoporos.</p>
Målgruppens befolkningsstatistik – ålder, kön, ras/etniskt ursprung	<p>Prevalensen av osteoporos ökar med stigande ålder. Förekomsten är märkbart högre hos kvinnor än hos män.</p> <p>Man har konstaterat att postmenopausal osteoporos är vanligare hos den vita jämfört med den svarta och latinamerikanska befolkningen.</p>
Sjukdomens riskfaktorer	<p>Tidig menopaus, höftfrakturer hos modern, benbrott efter 40 års ålder, liten kroppsvikt, eller vissa sjukdomar och behandlingar ökar risken för benbrott.</p> <p>Postmenopausala kvinnor har den högsta risken för att utveckla osteoporos på grund av den försnabbade minskningen av skelettmassa som är förknippad med menopausen, och risken påverkas av stigande ålder, genetik, livsstilsfaktorer (så som lågt intag av kalcium och D-vitamin, rökning), magerhet och menopaustillstånd.</p>
Huvudsakliga behandlingsalternativ	<p>Läkemedelsbehandling utgör den främsta förebyggande åtgärden av osteoporotiska benbrott hos högriskpatienter, eller sekundära förebyggande åtgärden hos patienter som redan har ådragit sig ett benbrott.</p> <p>Behandlingen koncentrerar sig först på icke-farmakologiska åtgärder, som en balanserad kost, tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin, tillräcklig motion, tobaksavvänjning, undvikande av stort intag av alkohol och åtgärder för att förebygga fall.</p>

	<p>Kalcium är en viktig faktor i behandlingen av osteoporos. Tillräckligt intag av kalcium under hela livet är nödvändigt för att kunna optimera skelettmassan och kan påverka hastigheten med vilken skelettmassan försvinner senare i livet. Kalcium kan inte ensamt fullständigt förhindra den snabba minskningen av skelettvävnad som sker vid menopausen men är nödvändigt för att optimera effekten av andra läkemedel som förhindrar en minskning av benmassan. (Kalciumkarbonat och tribasiskt kalciumfosfat innehar den högsta procentuella andelen av fritt kalcium).</p> <p>Två källor till D-vitamin är ergosterol (vitamin D2) från växtkällor och kolekalciferol (vitamin D3) från animaliska källor, som fiskleverolja och mjölk med tillsatt D-vitamin, och i närvaro av de här ökar upptagningen av kalcium i magtarmkanalen.</p> <p>Postmenopausal behandling med estrogener, med eller utan progestin. Bisfosfonater är ämnen som binder till hydroxyapatitkristaller.</p> <p>Alendronat är godkänt av FDA som förebyggande behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor.</p>
<p>Dödlighet och sjuklighet (naturalförlopp)</p>	<p>De allvarligaste är höftfrakturer, eftersom 10-20 % fler kvinnor än vad som är väntat för åldern dör under det första året, och den förhöjda dödligheten är ännu högre hos män. Risken för död är störst genast efter benbrottet och minskar med tiden. Ökad sjuklighet och dödlighet orsakad av benbrott i samband med osteoporos.</p>

VI.2.2 *Sammanfattning av behandlingsnyttan*

Enligt det kunskapsbaserade ställningstagandet publicerat år 2006 av Nordamerikanska menopaussamfundet (The North American Menopause Society, NAMS) är rekommendationerna för förebyggande/skötsel/behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor följande:

Förändringar i livsstil för att förebygga förlust av benmassa och frakturer;

- Kost, inklusive tillräckligt intag av kalcium, D-vitamin, K-vitamin, magnesium, protein och isoflavoner
- Motion
- Förebyggande av fall
- Tobaksavvänjning
- Undvikande av alkohol

Farmakologiska tillvägagångssätt för att förebygga och/eller behandla osteoporos;

- Behandling med estrogen eller estrogen plus progestin
- Bisfosfonater (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronsyra, etidronat)

- Selektiva modulatorer av estrogenreceptorer, som raloxifen
- Paratyroidhormon 1-34 (teriparatid)
- Kacitonin
- Kombinationsbehandlingar (tas i beaktande, men inga rekommendationer för eller emot har gjorts)
- Tibolon (inte godkänt i Förenta staterna eller Kanada för förebyggande av osteoporos)
- Nya/experimentella behandlingar: strontiumranelat, paratyroid I-84, bazedoxifen, lasofoxifen, denosumab (tas i beaktande, men inga slutgiltiga rekommendationer har gjorts)

Bisfosfonaterna är första linjens läkemedel för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor. De har minskat risken för kotfrakturer med 40 % till 70 % och minskat förekomsten av andra benbrott förutom kotfrakturer, inklusive höftbensfrakturer, med ungefär hälften.

Alendronat hör till gruppen bisfosfonater. Vid osteoporos är skelettets styrka förminskad och det här kan öka risken för att få benbrott. Alendronat kan göra skelettet starkare hos människor med osteoporos, vilket kan minska risken för att få benbrott.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Ej identifierats.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Skelettskada i käken (osteonekros i käken)	Osteonekros i käken sätts vanligen i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) och har också rapporterats hos cancerpatienter som får behandlingsskurer med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av de här patienterna fick också behandling med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som har fått bisfosfonater via munnen.	Ja, <ul style="list-style-type: none"> • Följande riskfaktorer ska tas i beaktande vid bedömning av en individs risk för att utveckla osteonekros i käken: <ul style="list-style-type: none"> – potensen av bisfosfonaten (störst för zoledronsyra), administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos – cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, tobaksrökning – tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes. • För patienter med dålig tandhygien ska en tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård övervägas innan behandling med bisfosfonater via munnen påbörjas

		<ul style="list-style-type: none"> • Medan behandlingen pågår ska invasiva tandingrepp om möjligt undvikas. För de patienter som utvecklar osteonekros i käken under behandlingen med bisfosfonater kan tandingrepp förvärra tillståndet. Det finns inga tillgängliga uppgifter som ger stöd för att en avbrytning av bisfosfonatbehandlingen skulle minska risken för osteonekros i käken för patienter som behöver genomgå tandingrepp. • Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell nytta/riskbedömning. • Under bisfosfonatbehandlingen ska alla patienter uppmanas att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera alla munsymtom, som tandrörlighet, smärta eller svullnad.
<p>Lokal irritation av slemhinnan i övre magtarmkanalen</p>	<p>Alendronat kan orsaka lokal irritation av ytan (slemhinnan) i övre magtarmkanalen. Eftersom den underliggande sjukdomen möjligen kan förvärras, ska försiktighet iakttas när alendronat ges åt patienter som har pågående problem i övre magtarmkanalen, som sväljsvårigheter (dysfagi), sjukdom i matstrupen, magkatarr, inflammation i tunntarmens första del (duodenit), magsår, eller med en nylig (under det senaste året) svår sjukdom i magtarmkanalen, som magsår eller aktiv blödning i magtarmkanalen, eller kirurgiska ingrepp i övre magtarmkanalen annat än pyloroplastik (ett kirurgiskt ingrepp för att vidga öppningen i magsäckens nedre del som ansluter till duodenum).</p>	<p>Ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> – Instruktioner ges i produktresuméns avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt. – Kontraindicerat vid störningar i matstrupen samt andra faktorer som gör matstrupens tömning långsammare, som matstrupsförträngning och akalasi (ett tillstånd där förmågan hos den glatta muskulaturen i matstrupen att effektivt föra fram maten till matsäcken är försämrad). – Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsinstruktioner ges till och förstås av patienterna. Patienterna ska informeras om att risken för problem i matstrupen kan öka om

		de inte följer de här instruktionerna.
Skador på röret som sammanbinder munnen med magen (reaktioner i matstrupen)	<p>Förändringar i matstrupen (som ibland är svåra och kräver sjukhusvård), som matstrupsinflammation, sår i matstrupen och frätning av matstrupen, vilka sällan åtföljs av matstrupsförträngning, har rapporterats hos patienter som fått alendronat. Läkare ska därför vara uppmärksamma på alla tecken eller symtom som indikerar en möjlig reaktion i matstrupen och patienterna ska uppmanas att avbryta användningen av alendronat och söka medicinsk hjälp om de utvecklar symtom på irritation i matstrupen, som dysfagi, smärta i samband med sväljning eller smärta i mitten av bröstet, nytillkommen eller förvärrad halsbränna.</p> <p>Risken för svåra biverkningar i matstrupen verkar vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter ta alendronat efter det att de fått symtom som tyder på irritation i matstrupen.</p> <p>Hos patienter med känd Barretts esofagus bör förskrivande läkare basera beslutet om alendronatbehandling på en individuell nytta/riskbedömning.</p>	<p>Ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> – Instruktioner ges i avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt. – Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsinstruktioner ges till och förstås av patienterna. Patienten ska informeras om risken för problem i matstrupen kan öka om de inte följer de här instruktionerna.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken varför det anses vara en eventuell risk)
Benbrott (atypiska lårbensfrakturer)	Atypiska lårbensfrakturer har rapporterats i samband med bisfosfonatbehandling, främst hos patienter som får långvarig behandling för osteoporos. De här benbrotten har inträffat efter ett minimalt eller inget trauma, och en del patienter upplever smärta i lår eller ljuvske, ofta förenat med tecken på utmattningsfrakturer i bildiagnostik, veckor till månader före den fullständiga lårbensfrakturen. Benbrotten förekommer ofta i båda sidorna, och därför ska den motsatta sidans lårben undersökas hos patienter som

	<p>behandlas med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i lårbensskafte. Det finns också rapporter om att de här benbrotten har läkt dåligt. Utsättning av bisfosfonatbehandlingen hos patienter med misstänkt atypisk lårbensfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta/riskbedömning.</p> <p>Under behandlingen med bisfosfonater ska patienterna uppmanas att rapportera all smärta i lår, höft eller lumske, och en utvärdering av ofullständiga lårbensfrakturer ska göras för alla patienter som uppvisar sådana symtom.</p> <p>Enligt CMDh är 'atypisk lårbensfraktur' en eventuell risk efter kommissionens beslut om artikel 31 i direktiv 2001/83/EC gällande bisfosfonater.</p>
--	--

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning för gravida kvinnor	<ul style="list-style-type: none"> • Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av alendronat hos gravida kvinnor. Djurstudier påvisade effekter på den fetala skelettutvecklingen vid höga doser. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade svår förlossning relaterad till låga halter av kalcium i blodet.
Användning för patienter under 18 år	<ul style="list-style-type: none"> • Användning av alendronatnatrium rekommenderas inte för barn under 18 år på grund av otillräckliga uppgifter i avseende på säkerhet och effekt vid tillstånd i samband med juvenil osteoporos.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Alendronat har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
----------------	-------	-----------------	------------

Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
-------------	-------------	-------------	-------------