

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat ratiopharm 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 91,37 mg alendronaattinatriumtrihydraattia, mikä vastaa 70 mg:aa alendronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoito.
Alendronaatti pienentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus

Suositusannostus on yksi 70 mg:n tabletti kerran viikossa.

Optimaalista bisfosfonaattilääkityksen kesto osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Jokaisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava uudelleen säännöllisin välein alendronaattihoidosta saatavissa olevien hyötyjen ja hoitoon liittyvien, mahdollisten riskien perusteella. Tämä koskee etenkin tilannetta, kun hoito on jatkunut vähintään viiden vuoden ajan.

Antotapa

Alendronaatin riittävä imeytyminen

Alendronat ratiopharm on otettava pelkän veden kera vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa, juomaa tai muuta lääkevalmistetta. Muut juomat (myös kivennäisvesi) ja ruuat sekä jotkin lääkkeet todennäköisesti heikentävät alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

Nielemisen helpottaminen ja sen myötä paikallisen sekä ruokatorven ärtymisen / haittavaikutusten riskin pienentäminen (ks. kohta 4.4.)

- Alendronat ratiopharm otetaan aamulla, vasta sängystä noustua ja kokonaisen vesilasillisen kera (vähintään 200 ml vettä).
- Alendronat ratiopharm -tabletti on nieltävä kokonaisena. Suunieluhaavojen riskin takia tablettia ei saa murskata tai pureskella eikä sen saa antaa sulaa suussa.
- Potilas ei saa käydä uudestaan makuulle ennen kuin hän on nauttinut päivän ensimmäisen ateriansa, jonka voi syödä aikaisintaan 30 minuuttia tabletin ottamisen jälkeen.
- Potilas ei saa käydä makuulle ennen kuin vähintään 30 minuuttia on kulunut Alendronat ratiopharmin ottamisesta.

- Alendronat ratiopharmia ei saa ottaa nukkumaan mennessä eikä aamulla ennen ylösnousua.

Potilaiden tulee saada kalsium- ja D-vitamiinilisä, jos he eivät saa niitä tarpeeksi ruuasta (ks. kohta 4.4).

Vanhukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu iän vaikuttavan alendronaatin tehokkuus- tai turvallisuusprofiiliin. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen vanhuksilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on yli 35 ml/min. Alendronaatin käyttöä ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden GFR-arvo on alle 35 ml/min, koska tällaisista tilanteista ei ole riittävästi kokemusta.

Pediatriset potilaat

Alendronaatin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta juveniiliin osteoporoosiin liittyvien tilojen hoidossa ovat puutteelliset (ks. lisäksi kohta 5.1).

Alendronat ratiopharm 70 mg:n tablettien käyttöä glukokortikoidien aiheuttaman osteoporoosin hoitoon ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka voivat viivästyttää ruokatorven tyhjenemistä, kuten kurouma tai akalasia.
- Kyvyttömyys istua pystyssä tai seistä vähintään 30 minuutin ajan.
- Yliherkkyys alendronaatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.
- Hypokalsemia.
- Ks. myös kohta 4.4.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Alendronaatti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä maha-suolikanavan yläosan limakalvoissa. Koska perussairaus voi pahentua, alendronaatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on jokin aktiivinen maha-suolikanavan yläosan vaiva, kuten dysfagia, ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumia tai äskettäin (edeltävän vuoden aikana) sairastettu olennainen maha-suolikanavan sairaus, kuten peptinen haava, aktiivinen maha-suolikanavan verenvuoto tai muu maha-suolikanavan yläosan leikkaus kuin pylorusplastia (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on tunnettu Barrettin ruokatorvi, lääkärin on tapauskohtaisesti arvioitava alendronaattihoitoon liittyvät hyödyt ja mahdolliset haitat.

Alendronaattia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen ruokatorven reaktioita (joskus vaikeita ja sairaalahoitoa vaativia), kuten esofagiitti, ruokatorven haavauma ja eroosio, josta voi harvoin seurata ruokatorven kurouma. Lääkärin on siksi seurattava potilasta mahdollisen ruokatorvireaktion viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Potilasta on ohjeistettava lopettamaan alendronaatin käyttö ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee ruokatorviärsytyksen oireita, kuten dysfagiaa, nielemiskipua tai retrosternaalista kipua, tai närästystä tai jos närästys pahenee.

Ruokatorveen liittyvien vakavien haittavaikutusten riski näyttää olevan tavallista suurempi potilailla, jotka eivät käytä alendronaattia ohjeiden mukaan ja/tai jotka jatkavat alendronaatin käyttöä, vaikka heillä on ilmennyt ruokatorviärsytykseen viittaavia oireita. On hyvin tärkeää, että potilaalle annetaan täydelliset lääkkeenotto-ohjeet ja että potilas ymmärtää ne (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava, että ohjeiden noudattamatta jättäminen voi suurentaa ruokatorvivaivojen riskiä.

Laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei todettu maha- ja pohjukaissuolihaavariskin suurentuneen, mutta harvinaisia tapauksia on ilmoitettu esiintyneen valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Osa tapauksista oli vaikeita ja aiheutti komplikaatioita.

Etupäässä laskimoon annettua bisfosfonaattihoidoa saaneilla syöpäpotilailla on ilmoitettu esiintyneen leukaluun osteonekroosia, joka on yleensä liittynyt hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mm. osteomyeliittiin). Suuri osa näistä potilaista sai myös solunsalpaajahoitoa ja kortikosteroideja. Leukaluun osteonekroosia on ilmoitettu esiintyneen myös osteoporoosipotilailla, jotka ovat käyttäneet suun kautta otettavia bisfosfonaatteja.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa yksittäisen potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- käytetyn bisfosfonaatin voimakkuus (tsoledronihappo on kaikista voimakkain), antoreitti (ks. edellä) ja kumulatiivinen annos
- syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, tupakointi
- aikaisemmat hammassairaudet, huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet ja huonosti sopivat hammasproteesit.

Hammastarkastusta ja tarvittavaa ennaltaehkäisevää hammashoitoa tulee harkita ennen suun kautta otettavan bisfosfonaattihoidon aloittamista, jos potilaan hammastilanne on heikko.

Näiden potilaiden on mahdollisuuksien mukaan vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä hoidon aikana. Jos potilaalle kehityy leukaluun osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä potilailla, jotka tarvitsevat hammashoitoa. Hoitosuunnitelma tulee laatia potilaskohtaisesti lääkärin tekemän kliinisen arvioinnin sekä hyötyjen ja riskien arvioinnin perusteella.

Kaikkia potilaita on kehoitettava huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta bisfosfonaattihoidon ajan sekä käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja raportoimaan kaikkia suuhun liittyviä oireita, kuten hampaiden liikkumista, hammassärkyä tai turvotusta.

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Bisfosfonaatteja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen luu-, nivel- ja/tai lihaskipua. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai toimintakykyä haittaavia (ks. kohta 4.8). Oireiden alkamiseen kuluva aika vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisen jälkeen. Suurimmalla osalla potilaista oireet lievittyivät, kun hoito lopetettiin. Osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun sama lääkitys aloitettiin uudelleen tai kun heille annettiin jotakin toista bisfosfonaattia. Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti sellaisilla potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin röntgenkuvissa rasisuurmurtumia, ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvioinnin ajaksi, ja keskeyttämis päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen murtuman varalta.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysia.

Jos potilas unohtaa ottaa Alendronat ratiopharm -annoksen, häntä on neuvottava ottamaan unohtunut tabletti seuraavana mahdollisena aamuna, kun hän on huomannut unohduksensa.

Samana päivänä ei saa ottaa kahta tablettia, ja lääke on jatkossakin otettava alkuperäisen suunnitelman mukaisesti, yksi tabletti kerran viikossa aina samana, valmiiksi valittuna viikonpäivänä.

Alendronaatin käyttöä ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden GFR-arvo on alle 35 ml/min (ks. kohta 4.2).

Estrogeenin puutteen ja ikääntymisen lisäksi on otettava huomioon myös muut mahdolliset osteoporoosin syyt.

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Myös muita mineraaliaineenvaihdunnan häiriöitä (kuten D-vitamiinin puutosta ja hypoparatyreoosia) on hoidettava tehokkaasti. Näissä tiloissa potilaan seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja potilasta on tarkkailtava hypokalsemian oireiden varalta Alendronat ratiopharm -hoidon aikana.

Koska alendronaatti edistää luun mineralisaatiota, seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuus voi pienentyä. Näin etenkin potilailla, jotka käyttävät glukokortikoideja ja joilla kalsiumin imeytyminen voi olla heikentynyt normaalista. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä eivätkä aiheuta oireita. Harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen oireista hypokalsemiaa, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa ja jota on usein esiintynyt altistavien tekijöiden (esim. hypoparatyreoosin, D-vitamiinin puutoksen ja kalsiumin imeytymishäiriön) yhteydessä.

Siksi on erityisen tärkeää, että glukokortikoideja käyttävät potilaat saavat varmasti tarpeeksi kalsiumia ja D-vitamiinia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos tämä lääke otetaan samanaikaisesti ruuan, juoman (myös kivennäisveden), kalsiumlisän, antasidin tai eräiden suun kautta otettavien lääkkeiden kanssa, on todennäköistä, että nämä vaikuttavat alendronaatin imeytymiseen. Siksi potilaan on odotettava alendronaattitabletin ottamisen jälkeen vähintään 30 minuuttia ennen muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muita kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole odotettavissa. Jotkut kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat estrogeenia (emättimeen, ihon läpi tai suun kautta) samanaikaisesti alendronaatin kanssa. Näiden samanaikaiseen käyttöön ei havaittu liittyvän haittavaikutuksia.

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy riski ruoansulatuskanavan ärsytykselle, on tällaisten lääkkeiden ja alendronaatin samanaikaisessa käytössä syytä varovaisuuteen.

Vaikka varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, alendronaattia on käytetty kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti usean eri tavanomaisen reseptilääkkeen kanssa, eikä näyttöä kliinisesti haitallisista yhteisvaikutuksista ole havaittu.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Alendronaattia ei pidä käyttää raskauden aikana. Alendronaatin antamisesta raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa ei ole nähty viitteitä suoranaisista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai vastasyntyneiden kehitykseen. Alendronaatin antaminen tiineille rotille aiheutti hypokalsemiaan liittyviä synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö alendronaatti äidinmaitoon. Imettävien naisten ei pidä käyttää alendronaattia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tiettyjä, joidenkin potilaiden ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn mahdollisesti vaikuttavia häiritseviä vaikutuksia on kuitenkin raportoitu. Potilaiden reaktiot Alendronat ratiopharm -hoitoon voivat vaihdella yksilöllisesti (ks. kohta 4.8).

4.8 Häiritsevät vaikutukset

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui vaihdevuodet ohittaneita, osteoporoosia sairastavia naisia, alendronaatin kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen, kun annostus oli yksi 70 mg:n tabletti kerran viikossa (n = 519) tai 10 mg alendronaattia/vrk (n = 370).

Kahdessa asetelmaltaan käytännöllisesti katsoen samanlaisessa, vaihdevuodet ohittaneita naisia koskeneessa, kolme vuotta kestäneessä tutkimuksessa (10 mg alendronaattia n = 196, lumelääkettä n = 397), alendronaatin 10 mg:n vuorokausiannoksen kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin lumelääkkeen.

Seuraavassa taulukossa on esitetty ne häiritsevät vaikutukset, jotka tutkijoiden mukaan johtuivat mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeestä ja joiden esiintymistiheys oli $\geq 1\%$ jommassakummassa hoitoryhmässä vuoden kestäneessä tutkimuksessa, tai joita esiintyi $\geq 1\%$:lla alendronaattia 10 mg/vrk saaneista potilaista ja joiden esiintymistiheys oli suurempi kuin lumelääkeryhmässä kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa.

	Vuoden tutkimus		Kolmen vuoden tutkimus	
	Alendronaatti 70 mg 1 tabletti/viikko (n = 519) %	Alendronaatti 10 mg/vrk (n = 370) %	Alendronaatti 10 mg/vrk (n = 196) %	Lumelääke (n = 397) %
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
vatsakipu	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
gastroesofageaalinen refluksi	1,9	2,4	2,0	4,3
pahoinvointi	1,9	2,4	3,6	4,0
vatsan pingotus	1,0	1,4	1,0	0,8
ummetus	0,8	1,6	3,1	1,8
ripuli	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
ilmavaivat	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritti	0,2	1,1	0,5	1,3
mahahaava	0,0	1,1	0,0	0,0
ruokatorven haavauma	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Luusto ja lihakset</i>				
muskuloskeletaalinen kipu (luu-, lihas- tai nivelkipu)	2,9	3,2	4,1	2,5
lihaskouristukset	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Hermosto</i>				
päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Lisäksi seuraavia häiritseviä vaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeen:

Häiritsevä vaikutusten esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä:	<i>Harvinaiset:</i> yliherkkyysoireet, kuten urtikaria ja angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	<i>Harvinaiset:</i> oireinen hypokalsemia, usein tälle tilalle altistavien muiden tekijöiden yhteydessä [§]
Hermosto:	<i>Yleiset:</i> päänsärky, huimaus [†] <i>Melko harvinaiset:</i> dysgeusia [†]
Silmät:	<i>Melko harvinaiset:</i> silmätulehdus (uveiitti, skleriitti, episkleriitti)
Kuulo ja tasapainoelin:	<i>Yleiset:</i> pyöräytys [†]
Ruoansulatuselimistö:	<i>Yleiset:</i> vatsakivut, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavauma*, dysfagia*, vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksi <i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu, gastrriitti, esofagiitti*, ruokatorven eroosioauriot*, verta ulosteissa [†] <i>Harvinaiset:</i> ruokatorven kuroumat*, suunielun haavaumat*, verenvuodot ruoansulatuskanavan ylemmissä osissa (puhkeamat, haavaumat, verenvuodot) [§]
Iho ja ihonalainen kudos:	<i>Yleiset:</i> kaljuuntuminen [†] , kutina [†] <i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, eryteema <i>Harvinaiset:</i> ihottumat valoherkkyyden kera; vakavat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi [‡]
Luusto, lihakset ja sidekudos:	<i>Hyvin yleiset:</i> muskuloskeletaaliset (joskus vaikeatkin) kivut (luusto, lihakset tai nivelet) ^{†§} <i>Yleiset:</i> nivelturvotus [†] <i>Harvinaiset:</i> leuan osteonekroosi ^{§§} , epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) [⊥] <i>Hyvin harvinaiset:</i> Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	<i>Yleiset:</i> astenia [†] , perifeerinen turvotus [†] <i>Melko harvinaiset:</i> akuuttivaiheen vasteen kaltaiset ohimenevät oireet (lihaskivut, huonovointisuus ja harvoin kuume), joita esiintyy etenkin hoidon alkuvaiheessa [†]
[§] ks. kohta 4.4 [†] kliinisissä tutkimuksissa näiden haittavaikutusten esiintyvyydet olivat lääke- ja lumelääkeryhmissä samat [*] ks. kohdat 4.2 ja 4.4 [‡] Tätä haittavaikutusta on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutuksen esiintyvyyden luokitus ”harvinaisen” perustuu olennaisista kliinisistä tutkimuksista peräisin oleviin tietoihin [⊥] Tätä haittavaikutusta on todettu markkinoille tulon jälkeisen seurannan yhteydessä.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Suun kautta otettu yliannostus voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja maha-suolikanavan yläosan haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, närästystä, esofagiittia, gastriittia tai haavaumia.

Alendronaattiyliannostusta koskevia erityisohjeita ei ole saatavilla. Potilaalle tulee antaa maitoa tai antasideja alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorviärsytyksriskin vuoksi potilasta ei saa oksennuttaa ja potilaan on pysyteltävä täysin pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit
ATC-koodi: M05BA04

Alendronat ratiopharmin vaikuttava aine alendronaattinatriumtrihydraatti on bisfosfonaatti, joka estää osteoklastien aikaansaamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen. Prekliinisissä tutkimuksissa alendronaatin on osoitettu hakeutuvan aktiivisiin resorptiokohtiin. Se estää osteoklastien toimintaa, mutta ei vaikuta osteoklastien muodostumiseen ja kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostuva luu on normaalia.

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito

Osteoporoosin määritelmä on selkärangan tai lonkan luuntiheys (BMD) 2,5 keskihajontayksikköä alle normaalin nuoren väestön keskiarvon tai luiden haurastumisesta johtuva murtuma riippumatta luuntiheydestä.

Vaihdevuodet ohittaneita, osteoporoosia sairastavia naisia koskeneessa yksivuotisessa monikeskustutkimuksessa osoitettiin kerran viikossa otettavien alendronaattitablettien (n = 519) ja 10 mg:n vuorokausiannoksina otettavien alendronaattitablettien (n = 370) hoidollinen ekvivalenssi. Vuoden hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys oli suurentunut lähtötilanteeseen verrattuna 5,1 % ka. (95 prosentin luottamusväli: 4,8; 5,4 %) ryhmässä, joka otti 70 mg alendronaattia kerran viikossa, ja 5,4 % (95 prosentin luottamusväli: 5,0; 5,8 %) ryhmässä, joka otti 10 mg alendronaattia vuorokaudessa. Ryhmässä, joka otti 70 mg alendronaattia kerran viikossa, reisiluun kaulan luuntiheys suureni 2,3 % ka. ja koko lonkan luuntiheys 2,9 % ka. Ryhmässä joka otti 10 mg alendronaattia vuorokaudessa, reisiluun kaulan luuntiheys suureni 2,9 % ka. ja koko lonkan luuntiheys suureni 3,1 % ka. Hoitoryhmät olivat samankaltaiset myös muiden luustokohtien luuntiheyden suurentumisen suhteen.

Alendronaatin vaikutusta luuntiheyteen ja murtumien ilmaantuvuuteen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla selvitettiin kahdessa asetelmaltaan samanlaisessa alustavassa tehokkuustutkimuksessa (n = 994) ja FIT-tutkimuksessa (*Fracture Intervention Trial*, n = 6 459).

Alustavissa tehokkuustutkimuksissa luuntiheys suureni 8,8 % selkärangassa, 5,9 % reisiluun kaulassa ja 7,8 % trokanttterissa kolmen vuoden hoidon aikana potilailla, jotka saivat 10 mg alendronaattia vuorokaudessa, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Myös koko luuston tiheys suureni merkitsevästi. Alendronaattiryhmässä niiden potilaiden osuus, jotka saivat yhden tai useamman

nikamamurtuman, pieneni 48 % (alendronaatti 3,2 %, lumelääke 6,2 %). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkoseurannassa selkärangan ja trokanterissa luuntiheys suureni edelleen. Reisiluun kaulan luuntiheys ja koko luuston tiheys säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus koostui kahdesta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joissa potilaat saivat alendronaattia päivittäin (aluksi 5 mg/vrk kahden vuoden ajan ja sitten 10 mg/vrk vielä yhden tai kahden vuoden ajan).

- FIT 1: Kolmivuotiseen tutkimukseen osallistui 2 027 potilasta, joilla oli vähintään yksi nikamamurtuma (nikamaluhistuma). Tässä tutkimuksessa päivittäin käytetty alendronaatti pienensi vähintään yhden uuden nikamamurtuman ilmaantuvuutta 47 % (alendronaatti 7,9 %, lumelääke 15,0 %). Lisäksi lonkkamurtumien ilmaantuvuus väheni tilastollisesti merkitsevästi (alendronaatti 1,1 %, lumelääke 2,2 %, vähenemä 51 %).
- FIT 2: Nelivuotiseen tutkimukseen osallistui 4 432 potilasta, joiden luumassa oli pienentynyt mutta joilla ei ollut nikamamurtumia ennen tutkimuksen alkua. Tässä tutkimuksessa osteoporoosia sairastavien naisten alaryhmän (37 % koko tutkimuspopulaatiosta, jolla oli edellä mainitun määritelmän mukainen osteoporoosi) analyysissa todettiin merkitsevä ero lonkkamurtumien ilmaantuvuudessa (alendronaatti 1,0 %, lumelääke 2,2 %, vähenemä 56 %) ja vähintään yhden nikamamurtuman ilmaantuvuudessa (alendronaatti 2,9 %, lumelääke 5,8 %, vähenemä 50 %).

Laboratoriokokeiden löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksina oireetonta, lievää ja ohimenevää kalsiumpitoisuuden laskua seerumissa noin 18 %:lla ja fosfaattipitoisuuden laskua noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat alendronaattia 10 mg/vrk. Vastaavasti lumelääkettä saaneista potilaista näitä muutoksia todettiin 12 %:lla ja 3 %:lla. Kalsiumpitoisuuden laskua pitoisuuteen alle 2,0 mmol/l (8 mg/dl) ja fosfaattipitoisuuden laskua pitoisuuteen $\leq 0,65$ mmol/l (2,0 mg/dl) esiintyi kuitenkin yhtä usein molemmissa ryhmissä.

Pediatriset potilaat

Alendronaatin käyttöä on tutkittu pienellä määrällä alle 18-vuotiaita, osteogenesis imperfectaa sairastavia potilaita. Tulokset ovat riittämättömät tukemaan alendronaatin käyttöä osteogenesis imperfectaa sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Verrattuna laskimoon annettuun vertailuannokseen alendronaatin biologisen hyötyosuuden keskiarvo oli naisilla 0,64 %, kun sitä annettiin 5–70 mg suun kautta yön yli kestäneen paaston jälkeen, kaksi tuntia ennen standardoitua aamiaista. Kun alendronaatti annettiin tunti tai puoli tuntia ennen standardoitua aamiaista, biologinen hyötyosuus pieneni arviolta 0,46 ja 0,39 prosenttiin.

Osteoporoositutkimuksissa alendronaatti oli tehokas, kun sitä annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa. Biologinen hyötyosuus oli merkityksettömän pieni, kun alendronaatti otettiin samanaikaisesti standardoidun aamiaisen kanssa tai enintään kaksi tuntia sen jälkeen. Alendronaatin ottaminen kahvin tai appelsiinimehun kanssa pienensi biologista hyötyosuutta noin 60 %.

Terveillä vapaaehtoisilla suun kautta otettu prednisoloni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta suun kautta otetun alendronaatin biologisessa hyötyosuudessa (joka suureni keskimäärin 20–44 %)

Jakautuminen

Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan laskimoon annettu alendronaattiannos 1 mg/kg jakautuu aluksi pehmytkudoksiin ja niistä nopeasti edelleen luukudokseen tai poistuu elimistöstä virtsan mukana. Ihmisellä alendronaatin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on vähintään 28 litraa, kun luukudosta ei oteta huomioon. Suun kautta otetun hoitoannoksen jälkeen lääkeaineen pitoisuus

plasmassa on alle analyttisen havaintorajan (< 5 ng/ml). Ihmisellä noin 78 % alendronaatista sitoutuu plasman proteiineihin.

Metabolia

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Laskimoon annetun ¹⁴C-alendronaatin kerta-annoksen radioaktiivisuudesta noin 50 % poistui elimistöstä virtsan mukana 72 tunnin kuluessa, ja ulosteessa todettiin joko vain vähän tai ei lainkaan radioaktiivisuutta. Laskimoon annetun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen alendronaatin munuaispuhdistuma oli 71 ml/min ja kokonaispuhdistuma oli enintään 200 ml/min. Laskimoon annetun alendronaatin pitoisuus plasmassa pieneni yli 95 % kuuden tunnin kuluessa lääkkeenannosta. Terminaalisen puoliintumisajan arvioidaan olevan ihmisellä yli 10 vuotta, mikä kuvastaa alendronaatin vapautumista luukudoksesta. Rotilla alendronaatti ei erity munuaisten happaman eikä emäksisen kuljetusjärjestelmän kautta, joten sen ei oleteta ihmisellä vaikuttavan muiden lääkeaineiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä

Prekliinisten tutkimusten mukaan se osa lääkeaineesta, joka ei kerry luukudokseen, poistuu nopeasti elimistöstä virtsan mukana. Kun eläimille annettiin pitkäaikaisesti laskimoon kumulatiivisia alendronaattiannoksia (enintään 35 mg/kg), ei havaittu merkkejä luukudoksen kyllästymisestä. Vaikka kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, on todennäköistä, että eläinten tavoin myös ihmisellä alendronaatin eliminaatio munuaisten kautta voi olla pienentynyt, jos munuaistoiminta on heikentynyt. Siksi alendronaattia voidaan olettaa kertyvän luukudokseen enemmän potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu erityisiä ihmisiin kohdistuvia riskejä. Naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa tiineydenaikaisen alendronaattihoidon yhteydessä havaittiin hypokalsemiaan liittyviä synnytyshäiriöitä. Kun rotille annettiin suuria alendronaattiannoksia, epätäydellisen luutumisen ilmaantuvuus suureni sikiöillä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin:

mikrokiteinen selluloosa
kolloidinen, vedetön piidioksidi
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste:

hypromelloosi
makrogoli 6000,
titaanidioksidi (E 171)
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 2, 4, 8, 12 tai 40 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse3, D-89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25089

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2015