

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat Sandoz 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg alendronihappoa (natriumtrihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”ALN 70”. Tablettien halkaisija on noin 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alendronat Sandoz on tarkoitettu aikuisille postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon. Alendronaatti vähentää nikama- ja lonkkamurtumien vaaraa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti (70 mg) kerran viikossa.

Bisfosfonaattihoidon optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen alendronaattista saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Potilaan on otettava kalsium- ja D-vitamiinilisää, ellei hän saa niitä riittävästi ravinnosta (ks. kohta 4.4).

Ikääntyneet potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut alendronaatin teho- eikä turvallisuusprofiiliin. Annosta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on > 35 ml/min. Alendronat Sandoz -tabletteja ei suositella munuaisten vajaatoimintapotilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on < 35 ml/min, koska käyttökokemukset puuttuvat.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriiset potilaat

Natriumalendronaattia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta liittyen pediatriseen osteoporoosiin ei ole riittävästi (ks. myös kohta 5.1).

Alendronat Sandoz -valmistetta ei ole tutkittu glukokortikoidien aiheuttaman osteoporoosin hoidossa.

Antotapa

Suun kautta.

Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen:

Alendronat Sandoz -tabletti on otettava välittömästi heräämisen ja vuoteesta nousun jälkeen tyhjään mahaan tavallisen juomaveden kanssa, vähintään puoli tuntia ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman tai muun lääkevalmisteen nauttimista. Muut juomat (myös kivennäisvesi), ruoka ja jotkut lääkevalmisteet voivat heikentää alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

Seuraavia ohjeita on noudatettava, jotta lääkkeen kulkeutuminen mahalaukkuun helpottuu ja paikallisen ärsytyksen tai ruokatorven ärsytyksen/haittavaikutusten vaara vähenee (ks. kohta 4.4):

- Alendronat Sandoz -tabletti otetaan täyden vesilasillisen kanssa (vähintään 200 ml) aamuisin vuoteesta nousun jälkeen.
- Alendronat Sandoz -tabletit on nieltävä kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella tai imeskellä eikä niiden saa antaa liueta suussa, koska ne voivat aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen päivän ensimmäistä ruokailua, joka saa tapahtua aikaisintaan puolen tunnin kuluttua tabletin ottamisesta.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen kuin Alendronat Sandoz -tabletin ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia.
- Alendronat Sandoz -tabletteja ei saa ottaa nukkumaan mentäessä tai aamulla ennen vuoteesta nousemista.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka heikentävät ruokatorven tyhjenemistä, esim. striktuurat tai akalasia.
- Kykenemättömyys seistä tai istua vähintään puolen tunnin ajan.
- Hypokalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutukset

Alendronaatti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä ruoansulatuskanavan yläosan limakalvoissa. Potilailla, joilla on aktiivinen maha-suolikanavan yläosan sairaus, kuten nielemishäiriö, ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai ulcustauti ja potilailla, joilla on ollut vaikea ruoansulatuskanavan sairaus viimeksi kuluneen vuoden aikana, kuten mahahaava, aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto tai ylempään ruoansulatuskanavan leikkaus mahaportin laajennusleikkausta lukuun ottamatta, alendronaatin käytössä on oltava varovainen, koska alendronaatti voi pahentaa näitä aiemmin todettuja sairauksia (ks. kohta 4.3). Lääkettä määrättäessä tulee potilaskohtaisesti harkita alendronaatin hyödyt ja mahdolliset riskit hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan Barrettin ruokatorvi.

Alendronaattihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin ruokatorveen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten ruokatorvitulehduksia, ruokatorven haavaumia ja ruokatorven syöpymää, joista harvoin seurasi ruokatorven striktuura. Osalla potilaista nämä vaikutukset olivat vaikeita ja vaativat sairaalahoitoa. Tämän vuoksi lääkärin on kiinnitettävä huomiota ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten merkkeihin ja oireisiin. Potilasta on neuvottava lopettamaan alendronaattihoito ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee ruokatorven ärsytyksen oireita, kuten nielemishäiriöitä, nielemiskipua, kipua rintalastan takana tai uudentyyppistä tai voimistunutta närästyä.

Vaikeiden ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten riski näyttää olevan suurempi niillä potilailla, jotka eivät käytä alendronaattia ohjeen mukaisesti ja/tai jatkavat alendronaatin käyttämistä sen jälkeen, kun heille on kehittynyt ruokatorven ärsytykseen viittaavia oireita. On erittäin tärkeää, että potilaille

annetaan täydelliset ohjeet siitä miten lääke tulee ottaa ja että he myös ymmärtävät ne täysin (ks. kohta 4.2). Potilaille on kerrottava, että ruokatorveen kohdistuvien haittojen riski on suurempi, jos näitä ohjeita ei noudateta.

Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on harvinaisena ilmoitettu maha- ja pohjukaissuolihaavatapauksia, vaikka laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu riskin suurenemista. Osa näistä tapauksista oli vaikeita ja niihin liittyi komplikaatioita.

Leuan luukuolio

Leuan osteonekroosia, joka tavallisesti liittyy hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infekioon (mukaan lukien osteomyeliitti) on ilmoitettu esiintyneen syöpäpotilailla, joiden hoito-ohjelmaan kuului pääasiassa laskimoon annettuja bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leuan osteonekroosia on ilmoitettu myös suun kautta annettavia bisfosfonaatteja saaneilla osteoporoosipotilailla.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa leuan luukuolioriskiä yksilöllisesti:

- bisfosfonaatin voimakkuus (suurin tsolendronihapolla), antoreitti (ks. edellä) ja kumulatiivinen annos
- syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, angiogeneesin estäjät, tupakointi
- aikaisempi hammassairaus, huono suuhygienia, parodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet ja huonosti sopivat hammasproteesit.

Hampaiden tarkastusta ja asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa on harkittava ennen suun kautta otettavaa bisfosfonaattihoidoa potilailla, joilla hampaiden kunto on huono.

Hoidon aikana näiden potilaiden on vältettävä invasiivisia hampaiden hoitotoimenpiteitä, jos mahdollista. Jos potilaalle on kehittynyt leuan luukuolio bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia saattaa pahentaa hänen tilaansa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan luukuolioriskiä potilailla, joiden tila vaatii hammashoitoa.

Hoitavan lääkärin tekemän kliinisen arvion tulee ohjata kunkin potilaan hoitosuunnitelmaa, ja tämän tulee perustua yksilöllisten riskien ja hyötyjen arviointiin.

Bisfosfonaattihoidon aikana kaikkia potilaita on kannustettava huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hampaiden tarkastuksessa ja ilmoittamaan kaikki suun oireet, kuten hampaiden liikkuminen, kipu tai turvotus.

Korvakäytävän osteonekroosi

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.

Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu

Bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen luusto-, nivel- ja/tai lihaskipua. Lääkevalmisteiden markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai toimintakykyä haittaavia (ks. kohta 4.8). Oireiden ilmaantumista edeltävä aika vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko samalla tai toisella bisfosfonaattivalmisteella.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua

reidessä tai nivusissa. Usein kuvantamistutkimuksissa havaitaan rasisurmun merkkejä viikkoja ja kuukausia ennen täydellisen reisiluun surmun kehittymistä. Murumat ovat usein molemmipuolisia, joten toinenkin reisu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisuun varsiosan surma. Näiden surmien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisuun surmaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen 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 reisuun epätäydellisen surman varalta.

Ihoreaktiot

Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa yhden Alendronat Sandoz -tabletin, häntä on neuvottava ottamaan yksi tabletti seuraavana aamuna sen jälkeen, kun hän on huomannut asian. Kahta tablettia ei saa ottaa samana päivänä, vaan hoitoa jatketaan alkuperäisen annostusohjeen mukaan ottamalla yksi tabletti kerran viikossa valittuna päivänä.

Munuaisten vajaatoiminta

Alendronaattia ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/minuutissa (ks. kohta 4.2).

Luun ja kivennäisaineiden metabolia

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

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt (esim. D-vitamiinin puutos ja lisäkilpirauhasen vajaatoiminta) on myös hoidettava tehokkaasti ennen alendronaattihoidon aloittamista. Potilailla, joilla tällaisia häiriöitä esiintyy, seerumin kalsiumpitoisuutta ja hypokalsemian oireita on seurattava alendronaattihoidon aikana.

Koska alendronaatilla on luiden mineraalitiheyttä lisäävä vaikutus, seerumin kalsiumin ja fosfaatin määrät voivat vähentyä, erityisesti glukokortikoideja saavilla potilailla, joilla kalsiumin imeytyminen voi olla vähentynyt. Tämä on yleensä vähäistä ja oireetonta. Oireista hypokalsemiaa on kuitenkin raportoitu harvoin. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja ilmenneet potilailla, joilla on ollut muita altistavia tekijöitä (esim. lisäkilpirauhasen vajaatoiminta, D-vitamiinin puutos tai kalsiumin imeytymishäiriö).

Tämän vuoksi riittävän kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on erityisen tärkeää glukokortikoideja saavilla potilailla.

Alendronat Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On todennäköistä, että ruoka ja juomat (myös kivennäisvesi), kalsiumlisät, antasidit sekä tietyt muut suun kautta otettavat lääkkeet vaikuttavat alendronaatin imeytymiseen, mikäli ne otetaan samanaikaisesti alendronaatin kanssa. Tämän vuoksi potilaiden on odotettava vähintään puoli tuntia alendronaatin ottamisen jälkeen ennen muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista (ks. kohta 4.2).

Muita kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän. Kliinisissä tutkimuksissa jotkut potilaat saivat estrogeenia (emättimen, ihon tai suun kautta) alendronaattihoidon aikana. Mitään yhteiskäytöstä aiheutuvia haittavaikutuksia ei todettu.

NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyy maha-suolikanavan ärsytystä, joten samanaikaisessa käytössä alendronaatin kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, alendronaattia on käytetty kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti useiden yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa eikä kliinisiä yhteisvaikutuksia ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja alendronaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kun tiineille rotille annettiin alendronaattia, eläimillä todettiin hypokalsemian aiheuttamia synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Alendronaattia ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö alendronaatti/metaboliitit ihmisen maitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettävät äidit eivät saa käyttää alendronaattia.

Hedelmällisyys

Bisfosfonaatit kerääntyvät luumatriksiin, mistä ne vähitellen vapautuvat vuosien ajan. Aikuisen luustoon kerääntyneen ja näin ollen myös takaisin systeemiseen verenkiertoon vapautuvan bisfosfonaatin määrä on suoraan riippuvainen bisfosfonaattiannoksesta ja hoidon kestosta (ks. kohta 5.2). Ihmisen sikiöön kohdistuvasta riskistä ei ole tietoja. On kuitenkin olemassa teoreettinen riski sikiölle, lähinnä luustoon, kohdistuvasta haitasta, jos nainen tulee raskaaksi bisfosfonaattihoidon jälkeen. Muuttujien, kuten bisfosfonaattihoidon lopettamisen ja hedelmöitymisen välisen ajan, käytetyn bisfosfonaattivalmisteen ja antotavan (laskimonsisäinen vs. oraalinen) vaikutusta riskiin ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alendronaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Alendronaatin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu tiettyjä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Alendronaatin vaikutukset eri potilailla voivat vaihdella (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Osteoporoosia sairastavilla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla tehdyssä vuoden mittaisessa tutkimuksessa alendronaatin kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen annostuksilla 70 mg kerran viikossa (n=519) ja 10 mg vuorokaudessa (n=370).

Kahdessa asetelmaltaan melkein samanlaisessa vaihdevuodet ohittaneille naisille tehdyssä kolmen vuoden mittaisessa tutkimuksessa (alendronaatti 10 mg: n=196; lumelääke: n=397) alendronaatin turvallisuus 10 mg kerran päivässä annosteltuna oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeen turvallisuus.

Tutkijan arvion perusteella tutkimuslääkkeeseen mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti liittyvät haittavaikutukset on sisällytetty alla olevaan taulukkoon, jos niiden esiintyvyys oli $\geq 1\%$ jossakin vuoden mittaisen tutkimuksen hoitoryhmässä tai jos niiden esiintyvyys oli yhdessä kolmen vuoden mittaisista tutkimuksista $\geq 1\%$ alendronaattia 10 mg:n päiväannostuksella saaneilla potilailla ja suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

	<i>Vuoden mittainen tutkimus</i>		<i>Kolmen vuoden mittainen tutkimus</i>	
	<i>70 mg alendronaattia kerran viikossa (n=519) %</i>	<i>10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n=370) %</i>	<i>10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n=196) %</i>	<i>Lumelääke (n=397) %</i>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Vatsakipu	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Happamat röyhtäykset	1,9	2,4	2,0	4,3
Pahoinvointi	1,9	2,4	3,6	4,0
Vatsan pingottuneisuus	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
Nielemishäiriöt	0,4	0,5	1,0	0,0
Ilmavaivat	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastriitti	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, lihakset ja sidekudos</i>				
Lihasten ja luuston (luiden, lihasten tai nivelten) kivut	2,9	3,2	4,1	2,5
Lihaskrampit	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä markkinoilletulon jälkeen on myös ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Yleisyydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyysoireet, mukaan lukien nokkosihottuma ja angioedeema

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: symptomaattinen hypokalsemia, yleensä altistavien tekijöiden yhteydessä^s

Hermosto

Yleinen: päänsärky, huimaus[†]

Melko harvinainen: makuhäiriö[†]

Silmät

Melko harvinainen: silmätulehdus (uveiitti, skleriitti, episkleriitti)

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen: Kiertohuimaus[†]

Hyvin harvinainen: korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakivut, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavaumat*, nielemishäiriöt*, vatsan pingottuneisuus, happamat röyhtäykset

Melko harvinainen: pahoinvointi, oksentelu, mahatulehdus, ruokatorvitulehdus*, ruokatorven syöpymä*, veriripuli[†]

Harvinainen: ruokatorven striktuura*, suun ja nielun haavaumat*, ylemmän ruoansulatuskanavan perforaatiot, haavaumat ja verenvuoto[§]

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: hiustenlähtö[†], kutina[†]

Melko harvinainen: ihottuma, eryteema

Harvinainen: valoyliherkkyyteen liittyvä ihottuma, vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi[‡]

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: luusto-, lihas- tai nivelkipu, joka on joskus vaikeaa^{†§}

Yleinen: nivelten turvotus[†]

Harvinainen: leuan luukuolio^{‡§}, epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus)[⊥]

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus[†], perifeerinen edeema[†]

Melko harvinainen: ohimenevät, akuuttivaiheen reaktion kaltaiset oireet (lihaskipu, huonovointisuus ja harvoin kuume), tyypillisesti hoidon aloitusvaiheessa[†]

[§] Ks. kohta 4.4.

[†] Kliinisissä tutkimuksissa yleisyys oli samanlainen lääke- ja lumeryhmässä.

^{*} Ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

[‡] Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa. Yleisyydeksi arvioitiin harvinainen relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

[⊥] Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Suun kautta otettu liika-annos voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja haittavaikutuksia ruoansulatuskanavan yläosassa, esim. vatsavaivoja, närästystä, esofagiittia, gastriittia tai haavaumia.

Hoito

Alendronaatin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Potilaalle pitäisi antaa maitoa tai antasidia alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorven ärsytyksen vaaran takia potilasta ei saa oksennuttaa ja potilaan on oltava jalkeilla tai istuttava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luutautien hoitoon käytettävä bisfosfonaatti
ATC-koodi: M05BA04.

Vaikutusmekanismi

Alendronat Sandozin vaikuttava aine, alendronaattinatriumtrihydraatti, on bisfosfonaatti, joka estää osteoklastien aikaansaamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen. Prekliinisissä tutkimuksissa alendronaatin on todettu hakeutuvan aktiivisiin resorptiokohtiin. Se estää osteoklastien toimintaa mutta ei vaikuta osteoklastien aktivoitumiseen ja kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostuu normaalia luuta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito

Osteoporoosi määritellään tilana, jossa selkärangan tai lonkan mineraalitiheys (BMD) on 2,5 keskihajontayksikköä alle normaalin nuoren väestön keskiarvon, tai aikaisempaan luuden haurastumisesta johtuvana murtumana, riippumatta luuntiheydestä.

Alendronaatin terapeuttinen ekvivalenssi annostuksella 70 mg kerran viikossa (n=519) ja 10 mg vuorokaudessa (n=370) osoitettiin osteoporoosia sairastavilla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla vuoden mittaisessa monikeskustutkimuksessa. Vuoden hoidon jälkeen lannerangan mineraalitiheys oli lisääntynyt lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin 5,1 % (95 prosentin luottamusväli: 4,8-5,4 %) annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja 5,4 % (95 prosentin luottamusväli: 5,0-5,8 %) annostuksen oltua 10 mg/vrk. Reisiluun kaulan mineraalitiheys oli lisääntynyt keskimäärin 2,3 % annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja keskimäärin 2,9 % annostuksen oltua 10 mg/vrk, ja lonkan kokonaismineraalitiheys oli lisääntynyt keskimäärin 2,9 % annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja keskimäärin 3,1 % annostuksen oltua 10 mg/vrk. Ryhmät eivät poikenneet toisistaan myöskään muiden luustokohtien mineraalitiheyden lisääntymisen suhteen.

Alendronaatin vaikutusta luuntiheyteen ja murtumien ilmaantuvuuteen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla on selvitetty kahdessa asetelmaltaan samanlaisessa alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa (n=994) sekä FIT (Fracture Intervention Trial) -tutkimuksessa (n=6459).

Alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa luun mineraalitiheys lisääntyi keskimäärin 8,8 % selkärangassa, 5,9 % reisiluun kaulassa ja 7,8 % reisiluun sarvennoisessa kolmen vuoden hoidon aikana potilailla, jotka saivat alendronaattia 10 mg vuorokaudessa, verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Myös luuston kokonaismineraalitiheys lisääntyi merkitsevästi. Yhden tai useamman nikamamurtuman esiintyvyys oli 48 % pienempi alendronaattihoidon saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (3,2 %, alendronaattihoidossa verrattuna 6,2 % lumelääkehoidossa). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkoseurannassa luun mineraalitiheys selkärangassa ja reisiluun sarvennoisessa lisääntyi edelleen. Reisiluun kaulan mineraalitiheys ja luuston kokonaismineraalitiheys säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus koostui kahdesta lumekontrollidusta tutkimuksesta, joissa potilaat saivat alendronaattia päivittäin (5 mg/vrk kahden vuoden ajan sekä 10 mg/vrk yhden tai kahden lisävuoden ajan).

- FIT 1: Kolmen vuoden mittainen tutkimus 2027 potilaalla, joilla oli alkutilanteessa vähintään yhden nikaman (kompresio)murtuma. Tässä tutkimuksessa kerran päivässä annettu alendronaatti vähensi yhden tai useamman uuden nikamamurtuman esiintyvyyttä 47 prosentilla (7,9 % alendronaattihoidossa verrattuna 15,0 % lumelääkehoidossa). Tutkimuksessa osoitettiin lisäksi tilastollisesti merkitsevä lonkkamurtumien väheneminen (1,1 prosenttia verrattuna 2,2 prosenttiin, 51 prosentin väheneminen).
- FIT 2: Neljän vuoden mittainen tutkimus 4432 potilaalla, joiden luuntiheys oli alentunut, mutta ei nikamamurtumia alkutilanteessa. Osteoporoosia sairastavien naisten alaryhmän analyysissä (37 % koko tutkimusjoukosta, jolla yllämainitun määritelmän mukaan oli osteoporoosi) osoitettiin merkitsevä ero lonkkamurtumien esiintyvyydessä (1,0 % alendronaattihoidossa

verrattuna 2,2 % lumelääkehoidossa, 56 prosentin väheneminen) sekä yhden tai useamman nikamamurtuman esiintymisessä (2,9 % verrattuna 5,8 %, 50 prosentin väheneminen).

Vaikutus laboratoriotuloksiin

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksena oireetonta, lievää ja ohimenevää seerumin kalsiumpitoisuuden laskua noin 18 %:lla ja fosfaattipitoisuuden laskua noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat alendronaattia 10 mg/vrk. Vastaavasti plaseboa saaneista potilaista näitä muutoksia todettiin 12 ja 3 %:lla. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua < 8,0 mg/dl (alle 2,0 mmol/l tasolle) ja seerumin fosfaattipitoisuuden laskua ≤ 2,0 mg/dl (korkeintaan tasolle ≤ 0,65 mmol/l) ilmaantui kuitenkin yhtä paljon molemmissa ryhmissä.

Pediatriset potilaat

Alendronaattitutkimuksia on tehty pienelle määrälle alle 18-vuotiaita potilaita, joilla on osteogenesis imperfecta. Tulokset eivät ole riittävät tukemaan valmisteen käyttöä lapsille.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettuun vertailuannokseen nähden suun kautta annetun alendronaatin suhteellinen hyötyosuus on naisilla 0,64 % kun sitä annetaan 5 - 70 mg suun kautta yhden yön mittaisen paaston jälkeen kaksi tuntia ennen vakioitua aamiaista. Hyötyosuus väheni noin 0,46 prosenttiin, kun alendronaatti annettiin tunti ennen vakioitua aamiaista, ja 0,39 prosenttiin annettaessa alendronaatti puoli tuntia ennen vakioitua aamiaista. Alendronaatti oli osteoporoositutkimuksissa tehokas, kun se annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa. Hyötyosuus oli hyvin pieni riippumatta siitä, otettiinko alendronaatti vakioitun aamiaisen yhteydessä vai kahden tunnin kuluessa sen jälkeen. Alendronaatin antaminen kahvin tai appelsiinimehun kanssa vähensi sen hyötyosuutta noin 60 prosentilla. Suun kautta annettu prednisoloni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei vaikuttanut merkittävästi alendronaatin hyötyosuuteen terveillä vapaaehtoisilla (lisäys oli keskimäärin 20 - 44 %).

Jakaantuminen

Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan laskimoon annettu 1 mg/kg alendronaattiansos jakaantuu ohimenevästi pehmytkudoksiin, josta se jakaantuu nopeasti edelleen luukudokseen tai erittyy virtsan mukana. Ihmisellä alendronaatin keskimääräinen jakaantumistilavuus tasapainotilassa on vähintään 28 l, kun luukudosta ei oteta huomioon. Suun kautta otetun terapeuttisen annoksen jälkeen lääkkeen pitoisuus plasmassa on alle analyttisen havaintorajan (< 5 ng/ml). Ihmisellä noin 78 % plasmassa olevasta alendronaattista on sitoutuneena proteiineihin.

Biotransformaatio

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisten elimistössä.

Eliminaatio

Laskimoon annetun ¹⁴C-leimatun alendronaatin kerta-annoksen jälkeen noin 50 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan kautta 72 tunnin aikana. Ulosteista todettiin vain pieni osa radioaktiivisuudesta tai ei lainkaan radioaktiivisuutta. Munuaispuhdistuma on 71 ml/minuutissa laskimoon annetun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen eikä systeeminen puhdistuma ylitä tasoa 200 ml/minuutissa. Laskimonsisäisen annon jälkeen pitoisuus plasmassa pienenee kuuden tunnin kuluessa yli 95 %. Koska alendronaatti vapautuu luustosta hitaasti, sen puoliintumisaika arvioidaan olevan ihmisellä yli 10 vuotta. Rotilla alendronaatti ei erity munuaisista samaa reittiä kuin happamat tai emäksiset aineet eikä sen siksi oleteta vaikuttavan ihmisellä muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliinisten tutkimusten mukaan se osa lääkkeestä, joka ei kerääntyy luukudokseen, erittyy nopeasti virtsan mukana. Kun eläimille annettiin pitkäaikaisesti kumulatiivisia laskimonsisäisiä alendronaattiansosia aina annokseen 35 mg/kg saakka, ei havaittu merkkejä luukudoksen kyllästymisestä. Vaikka kliinisiä havaintoja ei ole, on todennäköistä, että samoin kuin eläimillä myös

ihmisellä alendronaatin erittyminen munuaisten kautta on hitaampaa potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Tämän vuoksi alendronaattia voidaan olettaa kerääntyvän luukudokseen jonkin verran keskimääräistä enemmän potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että naarasrotilla alendronaatin käyttö tiineyden aikana oli yhteydessä hypokalsemiaan liittyviin synnytyshäiriöihin. Tutkimuksissa suuria annoksia saaneilla rotilla sikiön epätäydellisen luutumisen esiintyvyys oli lisääntynyt. Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Karrageeni
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Al-PVC/Al-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu koteloon.

Pakkauskoot:

Läpipainoliuskat: 2, 4, 6, 8, 12 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23472

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.07.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.04.2019