

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat Mylan 70 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 70 mg alendronihappoa natriumalendronaattina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 150,94 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”AD70” ja toisella puolella ”G”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito.

Alendronaatti vähentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu annos on yksi 70 mg:n tabletti kerran viikossa. Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen Alendronat Mylan -hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut alendronaatin tehoon tai turvallisuuteen. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa ikääntyneitä potilaita hoidettaessa.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 35 ml/min. Alendronat Mylan -tabletteja ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min, sillä alendronaatin käytöstä tällaisten potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Pediatriset potilaat

Natriumalendronaatin (vaikuttavan aineen) turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon. Saatavissa oleva tieto alendronihapon käytöstä pediatrisille potilaille on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Suun kautta.

Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen:

Alendronat Mylan on otettava pelkän veden kanssa vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman tai muun lääkevalmisteen nauttimista. Muut juomat (myös kivennäisvesi), ruoka ja eräät lääkevalmisteet todennäköisesti heikentävät alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

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

- Alendronat Mylan -tabletti otetaan täyden vesilasillisen kanssa (vähintään 200 ml) aamuisin vuoteesta nousun yhteydessä.
- Alendronat Mylan -tabletti on nieltävä kokonaisena. Tablettia ei saa murskata tai pureskella eikä sen saa antaa liueta suussa, koska se voi aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen päivän ensimmäistä ruokailua, joka saa tapahtua aikaisintaan 30 minuutin kuluttua tabletin ottamisesta.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen kuin Alendronat Mylan -tabletin ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia.
- Alendronat Mylan -tablettia ei saa ottaa nukkumaan mentäessä eikä aamulla ennen vuoteesta nousemista.

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

Alendronaattia 70 mg kerran viikossa käytettynä ei ole tutkittu glukokortikoidien aiheuttaman osteoporoosin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka heikentävät ruokatorven tyhjenemistä, esim. striktuurat tai akalasia.
- Kykenemättömyys seistä tai istua vähintään 30 minuutin ajan.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutukset

Alendronaatti voi aiheuttaa paikallista limakalvoärsytystä ruoansulatuskanavan yläosassa.

Alendronaatin käytössä on oltava varovainen potilailla, joilla on aktiivinen maha-suolikanavan yläosan sairaus, kuten nielämishäiriö, ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumia, tai joilla on äskettäin (vuoden sisällä) ollut merkittävä maha-suolikanavan sairaus, kuten ulkustauti tai aktiivinen maha-suolikanavan verenvuoto, tai joille on äskettäin (vuoden sisällä) tehty maha-suolikanavan yläosaan kohdistunut muu leikkaus kuin pylorusplastia, koska alendronaatti voi pahentaa näitä aiemmin todettuja sairauksia (ks. kohta 4.3).

Hoidon aloittavan lääkärin tulee harkita alendronaatin hyödyt ja mahdolliset riskit potilaskohtaisesti hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan Barrettin ruokatorvi.

Alendronaattihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin ruokatorveen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten ruokatorvitulehduksia, ruokatorven haavaumia ja ruokatorven syöpymää, joista harvinaisissa tapauksissa aiheutui 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 keskustelemaan lääkärin kanssa, jos hänellä ilmenee ruokatorven ärsytyksen oireita, kuten nielämishäiriöitä, kipua nielämisen yhteydessä, kipua rintalastan takana, uudentyyppistä tai

voimistunutta närästystä (ks. kohta 4.8).

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 potilaalle annetaan lääkkeen annostusohjeet ja että he ymmärtävät ne täysin (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava, että ruokatorveen kohdistuvien haittojen riski on suurempi, jos näitä ohjeita ei noudateta.

Laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu riskin suurenemista, mutta myyntiluvan saamisen jälkeen on ilmoitettu harvinaisia maha- ja pohjukaissuolihaavatapauksia, joista osa oli vaikeita ja niihin liittyi komplikaatioita (ks. kohta 4.8).

Leuan luukuolio

Leuan luukuoliota on ilmoitettu syöpäpotilailla tavallisesti hampaanpoiston ja/tai paikallisen infektion (myös osteomyeliitin) yhteydessä, kun heidän hoito-ohjelmansa on koostunut pääasiassa laskimoon annetuista bisfosfonaateista. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leuan luukuoliota on ilmoitettu myös suun kautta annettavia bisfosfonaatteja saaneilla osteoporoosipotilailla.

Seuraavat riskitekijät tulee huomioida arvioitaessa yksittäisen henkilön riskiä saada leuan luukuolio:

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

Ennen kuin oraalinen bisfosfonaattihoido aloitetaan potilaalle, joilla on huono hampaiden kunto, tulee hammastutkimusta ja tarkoituksenmukaista ehkäisevää hoitoa harkita.

Näiden potilaiden on vältettävä hoidon aikana invasiivisia hampaiden hoitotoimenpiteitä, jos se on mahdollista. Jos potilaalle on kehittynyt leuan luukuolio bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa sitä. Ei ole tietoa, pienentääkö bisfosfonaattihoidon lopettaminen leuan luukuolioriskiä potilailla, joiden tila vaatii hammashoitoa. Hoitavan lääkärin klinisen arvion tulee ohjata kunkin potilaan hoitosuunnitelmaa, ja tämän tulee perustua yksilöllisten riskien ja hyötyjen arviointiin.

Bisfosfonaattihoidon aikana kaikkia potilaita tulee kannustaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään säännöllisessä hampaiden tarkastuksessa ja raportoimaan 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 kuten kipua tai vuotoa, tai kroonista korvatulehdusta.

Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu

Bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen luu-, nivel- ja/tai lihaskipua. Lääkevalmisteiden markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai toimintakykyä haittaavia (ks. kohta 4.8). Oireiden alkamisajankohta vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisen jälkeen. Useimmilla potilailla oireet lievittyivät, kun hoito lopetettiin. Osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito aloitettiin uudelleen samalla lääkevalmisteella tai toisella bisfosfonaatilla.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä 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, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisi on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiin varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu.

Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiin murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvioon ajaksi, ja keskeyttämissä 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 reisiin epätäydellisen murtuman varalta.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on havaittu harvinaisena haittavaikutuksena vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Annoksen unohtuminen

Potilaalle on annettava ohjeeksi, että jos hän unohtaa ottaa yhden Alendronat Mylan -annoksen, hänen tulee ottaa yksi tabletti seuraavana aamuna sen jälkeen, kun hän on huomannut asian. Potilas ei saa ottaa kahta tablettia samana päivänä, vaan hoitoa on jatkettava alkuperäisen annostusohjeen mukaan ottamalla yksi tabletti kerran viikossa valittuna viikonpäivänä.

Munuaisten vajaatoiminta

Alendronaattia ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 4.2).

Luu- ja kivennäisainevaihdunta

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

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut kivennäisainevaihdunnan häiriöt (kuten D-vitamiinin puutos ja hypoparatyroidismi) on myös hoidettava tehokkaasti ennen tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista. Näiden potilaiden seerumin kalsiumpitoisuutta ja hypokalsemian oireita on seurattava Alendronat Mylan -hoidon aikana.

Koska alendronaatilla on luiden mineraalitiheyttä lisäävä vaikutus, seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuudet voivat pienentyä, erityisesti glukokortikoidihoitoa saavilla potilailla, joilla kalsiumin imeytyminen voi olla heikentynyt. Tämä on yleensä vähäistä ja oireetonta. Oireista hypokalsemiaa on kuitenkin raportoitu harvoin. Jotkut tapaukset ovat olleet vakavia ja ilmenneet usein potilailla, joilla on ollut muita altistavia tekijöitä (esim. hypoparatyroidismi, D-vitamiinin puutos tai kalsiumin imeytymishäiriö).

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinaisen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On todennäköistä, että ruoka ja juomat (myös kivennäisvesi), kalsiumlisä, antasidit sekä jotkut suun kautta otettavat lääkkeet vaikuttavat alendronaatin imeytymiseen, mikäli ne otetaan samanaikaisesti alendronaatin kanssa. Tämän vuoksi potilaiden on alendronaatin ottamisen jälkeen odotettava vähintään 30 minuuttia ennen muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muita kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia lääkevalmisteiden kanssa ei odoteta esiintyvän. Kliinisissä tutkimuksissa monet potilaat saivat estrogeenia (emättimen, ihon tai suun kautta) alendronaattihoidon aikana. Yhteiskäytöstä ei havaittu haittavaikutuksia.

Koska ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyy maha-suolikanavan ärsytystä, yhteiskäytössä alendronaatin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta.

Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, alendronaattia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti erilaisten yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa eikä kliinisiä merkkejä yhteisvaikutuksista todettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Alendronaattia ei saa käyttää raskauden aikana. 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).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö alendronaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettävät äidit eivät saa käyttää alendronaattia.

Hedelmällisyys

Bisfosfonaatit kerääntyvät luumatriksiin, josta ne vähitellen vapautuvat vuosien kuluessa. 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 bisfosfonaattihoitokuurin 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 suoraan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilailla saattaa ilmetä haittavaikutuksia (esim. hämärtynyt näkö, heitehuimaus ja vaikea luu-, lihas- tai nivelkipu (ks. kohta 4.8)), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

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).

Vaihdevuodet ohittaneilla naisilla tehdyssä kahdessa kolmen vuoden mittaisessa tutkimuksessa, joissa

kummassakin oli sama tutkimusasetelma (10 mg alendronaattia n = 196, lumelääke n = 397), 10 mg:n päivittäisen alendronaattiannoksen ja lumelääkkeen kokonaisturvallisuusprofiili oli samanlainen.

Tutkijoiden arvion perusteella tutkimuslääkkeeseen mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti liittyvät haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa, jos niitä esiintyi yli 1 %:lla jommassa kummassa vuoden mittaisen tutkimuksen hoitoryhmässä tai jos niitä esiintyi kolmivuotisissa tutkimuksissa yli 1 % potilaista, jotka saivat alendronaattia 10 mg/vrk, ja jos esiintyvyys oli suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

| | Vuoden mittainen tutkimus | | Kolmen vuoden mittainen tutkimus | |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|
| | 70 mg alendronaattia kerran viikossa (n = 519) % | 10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n = 370) % | 10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n = 196) % | Lumelääke (n = 397) % |
| <i>Ruuansulatuselimistö</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 |
| Nielemishäiriö | 0,4 | 0,5 | 1,0 | 0,0 |
| Ilmavaivat | 0,4 | 1,6 | 2,6 | 0,5 |
| Mahatulehdus | 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 |
| Lihaskramppit | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| <i>Hermosto</i> | | | | |
| Päänsärky | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä on 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 ($< 1/10\ 000$)

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|--------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien nokkosihottuma ja angioedeema |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Harvinainen | oireinen hypokalsemia usein silloin, kun potilaalla on muita altistavia tekijöitä [§] |
| Hermosto | Yleinen | päänsärky, heitehuimaus [†] |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | |
| | Melko harvinainen | makuaistin häiriö [†] |
| Silmät | Melko harvinainen | silmätulehdus (uveiitti, skleriitti, episkleriitti) |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleinen | kiertohuimaus [†] |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | vatsakipu, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavaumat*, nielimishäiriöt*, vatsan turvotus, hapan regurgitaatio |
| | Melko harvinainen | pahoinvointi, oksentelu, gastriitti, ruokatorven tulehdus*, ruokatorven eroosiot*, meleena [†] |
| | Harvinainen | ruokatorven striktuura*, suun ja nielun haavaumat*, mahasuolikanavan yläosan perforaatio, haavauma tai verenvuoto |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | alopesia [†] , kutina [†] |
| | Melko harvinainen | ihottuma, ihon punoitus |
| | Harvinainen | valoherkkyyteen liittyvä ihottuma, vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi [‡] |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleinen | luusto-, lihas- ja nivelkipu, joka on joskus vaikeaa ^{†§} |
| | Yleinen | nivelturvotus [†] |
| | Harvinainen | leuan luukuolio ^{§§} , epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) [⊥] |
| | Hyvin harvinainen | korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | voimattomuus [†] , perifeerinen turvotus [†] |
| | Melko harvinainen | ohimenevät, flunssan kaltaiset oireet (kuten lihaskipu, huonovointisuus ja harvoin kuume), tyypillisesti hoidon aloitusvaiheessa [†] . |
| [§] Ks. kohta 4.4 [†] Kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys oli samanlainen lääke- ja lumelääkeryhmässä. * Ks. kohdat 4.2 ja 4.4 [‡] Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Perustuen relevantteihin kliinisiin tutkimuksiin esiintyvyydeksi arvioitiin harvinainen. [⊥] Markkinoille tulon jälkeisenä aikana raportoitu. | | |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty- haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 yliannostus voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja oireita ruoansulatuskanavan yläosassa, esim. vatsavaivoja, närästystä, esofagiittia, gastriittia tai haavaumia.

Hoito

Alendronaatin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Alendronaatin sitomiseksi on annettava maitoa tai mahan happamuutta vähentäviä lääkkeitä. Ruokatorven ärsytysriskin vuoksi potilasta ei saa oksennuttaa ja hänen on pysyttävä pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luutautien hoitoon käytettävä bisfosfonaatti, ATC-koodi: M05BA04

Vaikutusmekanismi

Alendronat Mylan -tablettien vaikuttava aine, natriumalendronaattitrihydraatti, on bisfosfonaatti, joka estää osteoklastien aiheuttamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen. Prekliinisissä tutkimuksissa alendronaatin on todettu hakeutuvan ensisijaisesti aktiivisiin resorptiokohtiin. Osteoklastien toiminta estyy, mutta se ei vaikuta osteoklastien aktivoitumiseen ja kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostuva luu on rakenteeltaan normaalia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito:

Osteoporoosi määritellään tilana, jossa selkärangan tai lonkan luun mineraalitiheys (bone mass density, BMD) on 2,5 keskihajontayksikköä (SD) alle normaalin nuoren väestön keskiarvon, tai aikaisempana luiden haurastumisesta johtuvana murtumana, riippumatta luuntiheydestä.

Alendronaatin terapeuttinen ekvivalenssi annostuksella 70 mg kerran viikossa (n = 519) ja 10 mg vuorokaudessa (n = 370) osoitettiin osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla vuoden mittaisessa monikeskustutkimuksessa. Lannerangan luuntiheys oli vuoden kuluttua lisääntynyt lähtötilanteeseen nähden keskimäärin 5,1 % (95 prosentin luottamusväli: 4,8; 5,4 %) 70 mg:n annostuksella hoidetussa ryhmässä ja 5,4 % (95 prosentin luottamusväli: 5,0; 5,8 %) 10 mg:n annostuksella hoidetussa ryhmässä. Luuntiheyden keskimääräinen lisääntyminen reisiluun kaulaosassa oli 70 mg kerran viikossa annostuksella hoitoa saaneessa ryhmässä 2,3 % ja 10 mg kerran vuorokaudessa hoitoa saaneessa ryhmässä 2,9 %, ja koko lonkan osalta 70 mg kerran viikossa annostuksella hoitoa saaneessa ryhmässä 2,9 % ja annostuksella 10 mg kerran vuorokaudessa hoitoa saaneella ryhmällä 3,1 %. Ryhmät eivät poikenneet toisistaan myöskään muiden luustokohtien luuntiheyden lisääntymisen osalta.

Alendronaatin vaikutusta luuntiheyteen ja murtumien esiintyvyyteen postmenopausaalisilla naisilla tutkittiin kahdessa tutkimusasetelmaltaan samanlaisessa tutkimuksessa, alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa (n = 994) sekä FIT- (Fracture Intervention Trial) tutkimuksessa (n = 6459).

Alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa kolmen vuoden mittaisen 10 mg:n vuorokausiannoksella toteutetun alendronaattihoidon jälkeen luuntiheyden (BMD) todettiin lisääntyneen selkärangassa 8,8 %, reisiluun kaulaosassa 5,9 % ja reisiluun sarvennoisessa 7,8 %

verrattuna lumelääkkeeseen. Myös luun kokonaistiheys lisääntyi merkitsevästi. Yhden tai useamman nikamamurtuman esiintyvyys oli 48 % pienempi alendronaattihoidoa saaneilla potilailla (3,2 % alendronaattihoidossa verrattuna 6,2 % lumelääkehoidossa) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkotutkimuksessa selkärangan ja reisiluun sarvennoisen luuntiheys parani edelleen. Reisiluun kaulaosan luuntiheys ja luun kokonaistiheys säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus käsitti kaksi lumelääkekontrolloitua tutkimusta alendronaatilla (5 mg vuorokaudessa kahden vuoden ajan ja 10 mg vuorokaudessa vuoden tai kahden vuoden mittaisen jatkohoidon ajan):

- **FIT 1:** Kolmen vuoden mittainen tutkimus 2 027 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 4 432 potilaalla, joiden luuntiheys on alentunut, mutta ei nikamamurtumia alkutilanteessa. Osteoporoosia sairastavien naisten alaryhmän analyysissä (37 % osteoporoosia sairastavasta kokonaispopulaatiosta, joka vastaa edellä esitettyä määritelmää) 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).

Laboratoriokokeiden tulokset

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksina 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 pitoisuuteen alle 2,0 mmol/l ja fosfaattipitoisuuden laskua pitoisuuteen alle 0,65 mmol/l ilmaantui kuitenkin yhtä usein molemmissa ryhmissä.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettuun vertailuannokseen nähden suun kautta annetun alendronaatin hyötyosuus on 0,64 % annostuksella 5–70 mg hoidetuilla naisilla, kun lääkitys annettiin yhden yön mittaisen paaston jälkeen kaksi tuntia ennen vakioitua aamiaista. Hyötyosuus väheni noin 0,46 %:iin, kun alendronaatti annettiin tunti ennen vakioitua aamiaista, ja 0,39 %:iin 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, otettiinkö alendronaatti vakioitun aamiaisen yhteydessä vai kahden tunnin kuluessa sen jälkeen. Kahvi ja appelsiinimehu vähensivät hyötyosuutta noin 60 %.

Suun kautta annettu prednisoni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei vaikuttanut merkitsevästi alendronaatin hyötyosuuteen terveillä vapaaehtoisilla (lisäys oli keskimäärin 20–44 %).

Jakautuminen

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että alendronaatti jakaantuu ohimenevästi pehmytkudokseen annoksen 1 mg/kg antamisen jälkeen, mutta jakaantuu sen jälkeen nopeasti edelleen luukudokseen tai erittyy virtsan mukana. Vakaan tilan keskimääräinen jakaantumistilavuus on ihmisellä luukudosta lukuun ottamatta vähintään 28 litraa. Suun kautta annetun terapeuttisen annoksen jälkeen lääkeaineen

pitoisuus plasmassa on alle analyttisen havaintorajan (< 5 ng/ml). Ihmisen plasmassa proteiiniin sitoutuu noin 78 %.

Biotransformaatio

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisten elimistössä.

Eliminaatio

Laskimoon annetun ¹⁴C-merkityn 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 puoliintumisajan arvioidaan olevan ihmisellä yli 10 vuotta. Rotilla alendronaatti ei erity munuaisista samaa reittiä kuin hapot ja emäkset eikä sen siksi oleteta vaikuttavan ihmisellä muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliiniset tutkimukset osoittivat sen osan lääkevalmisteesta, joka ei kerääntyy luukudokseen, erittyvän nopeasti virtsan mukana. Kun eläimille annettiin pitkäkestoisesti kumulatiivisia laskimonsisäisiä annoksia annokseen 35 mg/kg asti, luukudoksen kyllästymistä ei todettu. Eläintutkimusten perusteella on todennäköistä, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla alendronaatin eliminaatio munuaisten kautta on vähentynyt. Kliinisiä tietoja tästä ei kuitenkaan ole. Sen vuoksi alendronaatin kertymisen luukudokseen voidaan odottaa lisääntyvän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset 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
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vihreä, läpinäkymätön alumiini-/PVC-läpipainopakkaus joka sisältää 4,8 tai 12 tablettia.
Polypropeenipurkki, jossa on polyeteenikansi ja mahdollisesti myös polyeteeninen täytekkappale.
Tablettipurkki sisältää 4, 8 tai 12 tai 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033, 104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.1.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat Mylan 70 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 70 mg alendronsyra, i form av natriumalendronat.
Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 150,94 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, bikonvex tablett, märkt ”AD70” på ena sidan och ”G” på den motsatta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos.
Alendronat minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 70 mg tablett en gång per vecka. Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk-bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Särskilda patientgrupper

Äldre:

I kliniska studier fanns ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt- eller säkerhetsprofilerna för alendronat. Därför är ingen dosjustering nödvändig för äldre.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) över 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där GFR är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för natriumalendronat (aktiv substans) för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Detta läkemedel ska inte användas av barn under 18 år. Tillgänglig information för alendronatsyra hos pediatrik population finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

Oral administrering.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

Alendronat Mylan skall endast tas med vanligt vatten minst 30 minuter före dagens första mål, dryck eller andra läkemedel. Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

För att underlätta transport till magsäcken och därmed minska risken för irritation/biverkningar lokalt och i esofagus (se avsnitt 4.4):

- Alendronat Mylan skall endast sväljas med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) vid uppstigandet för dagen.
- Alendronat Mylan skall sväljas hel. Patienterna skall inte krossa eller tugga tablettens eller låta den lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna skall inte ligga ner förrän efter dagens första mål, vilket skall vara minst 30 minuter efter intag av tablettens.
- Patienterna skall inte ligga ner inom 30 minuter efter att de har tagit Alendronat Mylan.
- Alendronat Mylan skall inte tas vid sänggåendet eller före uppstigandet för dagen.

Patienterna bör få tillägg av kalcium och D-vitamin om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4).

Alendronat 70 mg en gång i veckan har ej undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

4.3 Kontraindikationer

- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi (se även avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

Alendronat kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av den gastrointestinala kanalen. Eftersom det finns en risk för försämring av den underliggande sjukdomen, ska försiktighet iaktas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre gastrointestinala kanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom såsom magsår, aktiv gastrointestinal blödning eller kirurgiska ingrepp i övre gastrointestinala kanalen andra än pyloroplastik (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med känd Barretts esofagus bör förskrivare basera beslutet om alendronat behandling på en individuell nytta/risk-bedömning.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård har krävts) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur har rapporterats hos patienter under behandling med alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symptom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symptom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta eller nytillkommen/förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

Risken för svåra esofagusbiverkningar tycks vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter att ta alendronat efter det att de fått symptom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsinstruktioner ges till och förstås av patienten (se avsnitt 4.2).

Patienterna bör informeras om att risken för esofagusproblem kan öka om de inte följer dessa instruktioner.

Trots att ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier, har det efter godkännandet

rapporterats om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några svåra och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, vanligtvis i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av patienterna hade också fått behandling med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

Följande riskfaktorer bör övervägas när individens risk för att utveckla osteonekros i käken bedöms:

- Styrkan hos bisfosfonatpreparatet (högst hos zoledronsyra), administrationsväg (se ovan) samt kumulativ dos.
- Cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning.
- Tidigare tandsjukdom, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt passande tandproteser.

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med perorala bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat skulle minska risken för osteoporos i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsplan för varje enskild patient baserad på en individuell nytta/risk-bedömning.

Under behandling med bisfosfonater bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla god munhygien, regelbundet besöka tandläkare samt rapportera orala symtom såsom lösa tänder, smärta eller svullnad.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom smärta eller flytning eller kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Skelett-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats hos patienter som använder bisfosfonater. Enligt erfarenhet efter marknadsföring har dessa symtom i sällsynta fall varit svåra och/eller funktionsnedsättande (se avsnitt 4.8).

Tiden till symtomdebut har varierat från en dag till flera månader efter behandlingsstart. Efter behandlingsavbrott har symtomen lindrats hos de flesta patienter. Hos vissa patienter återkom symtomen när de på nytt behandlades med samma läkemedel eller ett annat bisfosfonatpreparat.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos.

Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta/risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Hudreaktioner

Efter marknadsföring har sällsynta rapporter förekommit om allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Missad dos

Om patienterna glömmer att ta en dos av Alendronat Mylan skall de instrueras att ta tablett morgonen därpå. De skall inte ta två tabletter samma dag, utan ska återgå till att ta en tablett per vecka, på den veckodag som de ursprungligen valt.

Nedsatt njurfunktion

Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är lägre än 35 ml/min (se avsnitt 4.2).

Metabolism av ben och mineral

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan behandling påbörjas. Hos patienter med dessa tillstånd bör serumkalcium och symptom på hypokalcemi kontrolleras under behandling med Alendronat Mylan.

På grund av alendronats positiva effekter på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som tar glukokortikoider, hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. Dock har det i sällsynta fall rapporterats om symptomatisk hypokalcemi, som tillfälligtvis har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerande tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och vid kalciummalabsorption).

Det är därför extra viktigt att se till att patienter som använder glukokortikoider har ett tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d v s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidigt intag, är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumsupplement, antacida och vissa perorala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av alendronat innan något annat peroralt läkemedel tas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas. Ett antal patienter i de kliniska studierna fick östrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) samtidigt med alendronat. Inga biverkningar kunde relateras till kombinationsbehandlingen.

Eftersom användning av NSAID-preparat är associerad med magtarmirritation, skall försiktighet iakttas vid samtidig användning med alendronat. Även om inga specifika interaktionsstudier har genomförts, har alendronat använts samtidigt med en mängd vanligen förskrivna läkemedel utan belegg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Alendronat skall inte användas under graviditet. Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alendronat skall inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de gradvis utsöndras över en period av år. Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och sålunda mängden som finns tillgänglig för utsöndring tillbaks i stora kretsloppet är direkt relaterad till dosen bisfosfonat och varaktigheten av användningen (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende risken för foster hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst på skelett, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Betydelsen av variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling till befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), för risken har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alendronat har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan uppleva vissa biverkningar (till exempel dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledsmärta (se avsnitt 4.8) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en ettårsstudie på postmenopausala kvinnor med osteoporos var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat 70 mg en gång per vecka (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) likvärdiga.

I två nästintill identiskt utformade treårsstudier, med postmenopausala kvinnor (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat 10 mg dagligen och placebo likvärdiga.

Biverkningar som rapporterades av prövarna som möjligen, troligen eller definitivt produktrelaterade presenteras nedan om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien eller hos $\geq 1\%$ av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg per dag och med en incidens högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

| | Ettårsstudien | | Treårsstudierna | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|
| | alendronat natrium 70 mg en gång/vecka (n = 519) % | alendronat 10 mg dagligen (n = 370) % | alendronat 10 mg dagligen (n = 196) % | Placebo (n = 397) % |
| <i>Gastrointestinala</i> | | | | |
| Buksmäta | 3,7 | 3,0 | 6,6 | 4,8 |
| Dyspepsi | 2,7 | 2,2 | 3,6 | 3,5 |
| Sura uppstötningar | 1,9 | 2,4 | 2,0 | 4,3 |
| Illamående | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| Bukspänning | 1,0 | 1,4 | 1,0 | 0,8 |
| Förstoppning | 0,8 | 1,6 | 3,1 | 1,8 |
| Diarré | 0,6 | 0,5 | 3,1 | 1,8 |
| Dysfagi | 0,4 | 0,5 | 1,0 | 0,0 |
| Flatulens | 0,4 | 1,6 | 2,6 | 0,5 |
| Gastrit | 0,2 | 1,1 | 0,5 | 1,3 |
| Magsår | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Esofagussår | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| <i>Muskuloskeletal</i> | | | | |
| Muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| muskelkramp | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| <i>Neurologiska</i> | | | | |
| Huvudvärk | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har också rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännande:
 Frekvenser definieras som: [Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10000$)]

| Organsystem | Frekvens | |
|-------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsystemet | Sällsynta | överkänslighetsreaktioner däribland urtikaria och angioödem |
| Metabolism och nutrition | Sällsynta | symtomatisk hypokalcemi, ofta associerad med predisponerande tillstånd. ^s |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | huvudvärk, yrsel [†] . |
| | Mindre vanliga | dysgeusi [†] . |
| Ögon | Mindre vanliga | ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit). |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Öron och balansorgan | Vanliga | svindel [†] . |
| Magtarmkanalen | Vanliga | buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar. |
| | Mindre vanliga | illamående, kräkning, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena [†] |
| | Sällsynta | esofagusstriktur*, orofaryngeal ulceration*, perforation, ulcus och blödning i övre magtarmkanalen [§] . |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | alopeci [†] , pruritus [†] |
| | Mindre vanliga | hudutslag, erytem |
| | Sällsynta | hudutslag med fotosensitivitet, svåra hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [‡] . |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mycket vanliga | muskuloskeletal (skelett, muskel eller led) smärta som ibland kan vara svår ^{†§} . |
| | Vanliga | ledsvullnad [†] |
| | Sällsynta | osteonekros i käken ^{‡§} , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) [^] . |
| | Mycket sällsynta | Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) |
| Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället | Vanliga | asteni [†] , perifert ödem [†] . |
| | Mindre vanliga | övergående symtom som vid en akutfasreaktion (myalgi, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) vanligtvis i samband med behandlingsstart [†] . |
| [§] Se avsnitt 4.4 [†] Frekvensen i kliniska prövningar var jämförbar mellan läkemedels- och placebogrupp. * Se avsnitt 4.2 och 4.4 [‡] Denna biverkning upptäcktes efter godkännande för försäljning. Den sällsynta frekvensen baseras på data från kliniska prövningar [^] Identifierad efter marknadsföring | | |

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala symptom, såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus kan uppstå vid peroral överdosering.

Hantering

Specifik information gällande överdosering med alendronat finns inte tillgänglig. Mjölks eller antacida bör ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör hållas i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering, Bisfosfonater, ATC kod: M05BA04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen natriumalendronat (trihydrat), är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning. Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker. Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

Osteoporos definieras som bentäthet vid höft eller ryggrad 2,5 standardavvikelse under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat veckotablett (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) visades i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från basvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1% (95% konfidensintervall: 4,8, 5,4%) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4% (95% konfidensintervall: 5,0, 5,8%) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen 10 mg dagligen var 2,3% och 2,9% vid lårbenshalsen samt 2,9% och 3,1% över hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökad bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), likaväl som i Fracture Intervention Trial (FIT: n=6 459).

Ökningen av bentätheten med alendronat 10 mg dagligen jämfört med placebo i de initiala effektstudierna var efter tre år 8,8%, 5,9% och 7,8% i ryggrad, lårbenshals respektive trochanter. Total bentäthet i kroppen ökade också signifikant. Hos de patienter som behandlades med alendronat minskade andelen patienter som fick en eller flera kotfrakturer med 48% (alendronat 3,2% jämfört med placebo 6,2%). I den tvååriga förlängningen av dessa studier fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka. Dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen.

FIT-studien inkluderade två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare antingen ett eller två år).

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade minst en kot(kompressions)fraktur före studiens start. I den här studien reducerade alendronat dagligen incidensen av ≥ 1 ny kotfraktur

med 47% (alendronat 7,9% jämfört med placebo 15,0%). Dessutom, konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1% jämfört med 2,2%, en reduktion med 51%).

- FIT 2: En fyraårsstudie med 4 432 patienter vilka hade låg benmassa men inte haft någon kotfraktur vid studiens start. I den här studien sågs en signifikant skillnad vid en subgruppsanalys av osteoporotiska kvinnor (37% av den globala populationen som motsvarar den ovan givna definitionen av osteoporos) i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0% jämfört med placebo 2,2%, en reduktion med 56%) och i incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9% jämfört med 5,8%, en reduktion med 50%).

Laboratorievärden

I kliniska studier sågs asymtomatiska, lätta och övergående sänkningar av S-kalcium och S-fosfat hos cirka 18 respektive 10 % av patienterna som tog alendronat 10 mg/dag jämfört med 12 respektive 3 % av dem som tog placebo. Dock var incidensen av minskningar i S-kalcium till $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) och S-fosfat till $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrisk population

Alendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 års ålder med osteogenesis imperfecta. Resultaten är inte tillräckliga för att stödja användning hos barn med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos, var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64% vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten minskade till ca 0,46% och 0,39% när alendronat gavs en timme eller en halvtimme före en standardiserad frukost. I osteoporosstudier var alendronat effektivt när det gavs minst 30 minuter före den första måltiden eller drycken för dagen.

Biotillgängligheten var försumbar oavsett om alendronat gavs tillsammans med eller upp till två timmar efter en standardiserad frukost. Samtidig administrering av alendronat och kaffe eller apelsinjuice minskade biotillgängligheten med cirka 60%.

Hos friska personer, gav inte peroralt prednisolon (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt meningsfull förändring av den perorala biotillgängligheten av alendronat (en medelökning från 20% till 44%).

Distribution

Studier på råttor visar att alendronat initialt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men omdistribueras sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state, exklusive ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av aktiv substans i plasma efter terapeutiska perorala doser är för låga för analytisk detektion (< 5 ng/ml). Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78%.

Metabolism

Det finns inga belägg för att alendronat metaboliseras hos djur eller människa.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos av [^{14}C] alendronat, utsöndrades cirka 50% av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar och ingen eller lite radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos om 10 mg, var njurclearance av alendronat 71 ml/min och systemisk clearance översteg inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationer minskade med mer än 95% inom 6 timmar efter intravenös administrering. Den slutgiltiga halveringstiden hos människa uppskattas att överstiga tio år, vilket avspeglar utsöndring av alendronat från skelettet. Alendronat utsöndras inte via syra-bas-transportsystemen i njurarna hos råttor och antas därför inte påverka utsöndringen av andra läkemedel via dessa system hos människa.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att aktiv substans som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur

kunde inga tecken på mättning av upptaget i ben ses efter kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser upp till 35 mg/kg . Även om ingen klinisk information finns tillgänglig är det troligt att, som hos djur, elimination av alendronat via njuren kommer att minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför kan en något högre ackumulering av alendronat i ben förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på honråttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med dystoki hos modern under partus vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där råttor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Grön, ogenomskinlig aluminium/PVC-blister innehållande 4, 8 eller 12 tabletter.
Polypropenburk med polyetenlock och en eventuell utfyllnad av polyeten innehållande 4, 8 eller 12 eller 100 tabletter (avsedd för dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21699

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.6.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 19.5.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.1.2020