

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 -tablettilin 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 alendronaattilla 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 tutkimuskeskusta 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 aikaisempaa 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 alendronaattihoidon 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 alendronaattilla (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 Farmakokinetiikka

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 aterialta tai juomaa.

Hyötyosuus oli hyvin pieni riippumatta siitä, otettiinko 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

14.6.2019