

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat Bluefish 70 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 91,37 mg natriumalendronaattitrihydraattia vastaten 70 mg alendronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkea, ovaalin muotoinen, litteä tabletti. Koko 14 x 8 mm, tabletin toisella puolella on merkintä ”70”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito. Alendronat Bluefish 70 mg tabletit vähentävät nikama- ja lonkkamurtumien vaaraa.

### 4.2. Annostus ja antotapa

Suosittelu annos on yksi Alendronat Bluefish 70 mg tabletti kerran viikossa. Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty.

Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen Alendronat Bluefish 70 mg -hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

#### Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen

Alendronat Bluefish 70 mg tabletti on otettava vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman tai muun lääkevalmisteen nauttimista tavallisen juomaveden kanssa. Muut juomat (myös kivennäisvesi), ruoka sekä eräät lääkitykset voivat heikentää alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

*Mahaan kulkeutumisen helpottamiseksi sekä siten paikallisen ja ruokatorven ärsytyksen/haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi (ks. kohta 4.4):*

- Alendronat Bluefish 70 mg tabletti tulee ottaa aamuisin vuoteesta nousun jälkeen täyden vesilasillisen kanssa (vähintään 200 ml eli 2 dl).
- Alendronat Bluefish 70 mg -tabletti saa niellä ainoastaan kokonaisuutena. Tablettia ei saa murskata, pureksella eikä sen saa antaa liueta suussa, sillä se saattaa aiheuttaa haavaumia suussa tai nielussa.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen päivän ensimmäistä ruokailua, joka saa tapahtua aikaisintaan 30 minuutin kuluttua tabletin ottamisen jälkeen.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen kuin Alendronat Bluefish 70 mg tabletin ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia.
- Alendronat Bluefish 70 mg tabletteja ei saa ottaa nukkumaan mennessä tai aamulla ennen ylösnousua.

Potilaan tulee saada kalsiumlisää ja D-vitamiinilisää, jos niitä ei saada riittävästi ravinnosta (ks. kohta 4.4).

*Iäkkäät-potilaat:* Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut alendronaatin tehoon tai turvallisuuteen. Näin ollen annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneitä potilaita hoidettaessa.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden glomerulusfiltraatio (GFR) on yli 35 ml/min. Alendronat Bluefish 70 mg tabletteja ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jos heidän GFR on alle 35 ml/min, koska käyttökokemuksia ei ole.

*Pediatriset potilaat:* Natriumalendronaatin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta liittyen pediatriseen osteoporoosiin ei ole riittävästi (ks. myös kohta 5.1).

Alendronat Bluefish 70 mg valmistetta ei ole tutkittu glukokortikoidien aiheuttaman osteoporoosin hoidossa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka heikentävät ruokatorven tyhjenemistä, kuten striktuurat tai akalasia.
- Kykenemättömyys seistä tai istua vähintään 30 minuutin ajan.
- Yliherkkyys alendronaatille tai jollekin apuaineelle.
- Hypokalsemia.
- Katso myös kohta 4.4.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Alendronaatti saattaa aiheuttaa paikallista limakalvoärsytystä ruoansulatuskanavan yläosassa. Alendronaatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on aktiivinen maha-suolikanavan yläosan sairaus, kuten nielemishäiriö, ruokatorven sairaus, gastritti, duodeniitti tai ulkustauti, tai jos potilaalla on äskettäin (vuoden sisällä) ollut merkittävä maha-suolikanavan sairaus, kuten mahahaava tai aktiivinen maha-suolikanavan verenvuoto, tai jos potilaalle on tehty äskettäin (vuoden sisällä) maha-suolikanavan yläosaan kohdistunut leikkaus mahaportin laajennusleikkausta lukuun ottamatta, koska alendronaatti saattaa 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 on raportoitu ruokatorveen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, ruokatorven haavaumia ja ruokatorven syöpymää, joista harvoin seurasi ruokatorven striktuura. Joissakin tapauksissa nämä haittavaikutukset ovat olleet merkittäviä ja vaatineet sairaalahoitoa. Lääkärin tulee kiinnittää huomiota mahdollisiin merkkeihin tai oireisiin, jotka voivat viitata ruokatorveen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Potilasta tulee neuvoa keskeyttämään alendronaattihoito ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu ruokatorven ärsytyksen oireita, kuten nielemishäiriöitä, nielemiskipua, rintalastan takaista kipua tai uudentyyppistä närästystä tai närästysten pahenemista.

Vaikea-asteisten ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten vaara näyttää olevan keskimääräistä suurempi potilailla, jotka eivät käytä alendronaattia ohjeiden mukaan tai jotka

jatkavat alendronaatin ottamista sen jälkeen, kun heille on ilmaantunut ruokatorven ärsytykseen viittaavia oireita. On erittäin tärkeää, että potilaalle annetaan täydelliset annostusohjeet, ja että potilas myös ymmärtää saamansa ohjeet (ks. kohta 4.2). Potilaalle tulee kertoa, että ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten vaara voi lisääntyä, jos ohjeita ei noudateta.

Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on harvinaisena raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavatapauksia, vaikka laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei todettu näiden haittavaikutusten riskien lisääntymistä. Jotkut näistä tapauksista ovat olleet vakavia ja niihin on liittynyt komplikaatioita.

Leuan luukuoliota, joka liittyy yleensä hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infekioon (mukaan lukien osteomyeliitti) on raportoitu esiintyneen syöpäpotilailla, joiden hoito-ohjelmaan kuuluu mm. ensisijaisesti laskimoon annettavia bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat samanaikaisesti myös solunsalpaajahoidoa (kemoterapia) ja kortikosteroideja. Leuan luukuoliota on raportoitu myös suun kautta annettavia bisfosfonaatteja saavilla 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, tupakointi
- aikaisempi hammassairaus, huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet ja huonosti sopivat hammasproteesit.

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

Hoidon aikana näiden potilaiden tulee välttää invasiivisia hampaiden hoitotoimenpiteitä jos mahdollista. Jos bisfosfonaattihoidon aikana potilaalle kehittyy leuan luukuolio, hammaskirurgia voi pahentaa sitä. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan luukuolioriskiä potilailla, joiden tila vaatii hammashoitoa.

Hoitavan lääkärin tekemän kliinisen arvion tulee ohjata jokaisen potilaan hoitosuunnitelmaa. Tämän tulee perustua yksilölliseen hyötyjen ja riskien arvioon.

Bisfosfonaattihoidon aikana kaikkia potilaita tulee kannustaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään säännöllisessä hampaiden tarkastuksessa ja raportoimaan kaikki suun oireet, kuten hampaiden liikkuminen, kipu tai turvotus.

Bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla on todettu luusto-, nivel- ja/tai lihaskipua. Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai toimintakykyä haittaavia (ks. kohta 4.8). Oireiden alkamisajankohta vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisen jälkeen. Useimmissa tapauksissa oireet lievittyivät, kun hoito lopetettiin. Osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito aloitettiin uudelleen samalla tai toisella bisfosfonaattivalmisteella.

**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 reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien

viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämis päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

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

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvinaisia tapauksia vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Potilaalle on annettava ohjeeksi, että jos hän on unohtanut ottaa yhden Alendronat Bluefish 70 mg tabletin, hänen tulee ottaa yksi tabletti seuraavana aamuna sen jälkeen, kun hän on huomannut asian. Kahta tablettia ei saa ottaa samana päivänä, vaan hoitoa on jatkettava alkuperäisen annostusohjeen mukaan ottamalla yksi tabletti kerran viikossa valittuna päivänä.

Alendronaattia ei suositella potilaille, joilla on munuaisen vajaatoimintaa ja glomerulusfiltraatio (GFR) alle 35 ml/min (ks. kohta 4.2).

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

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bifosfonaattien 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.

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt (kuten D-vitamiinin puutos ja hypoparatyroidismi) on myös hoidettava tehokkaasti ennen hoidon aloittamista. Näiden potilaiden 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 vaikeita ja esiintyneet usein potilailla, joilla on ollut muita altistavia tekijöitä (esim. hypoparatyroidismi, D-vitamiinin puutos tai kalsiumin imeytymishäiriö).

Glukokortikoidihoitoa saavien potilaiden riittävän kalsiumin ja D-vitamiinin saannin varmistaminen on erityisen tärkeää.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

On todennäköistä, että ruoka ja juomat (myös kivennäisvesi), kalsiumlisät ja antasidit sekä tietyt peroraaliset lääkevalmisteet vaikeuttavat alendronaatin imeytymistä, mikäli ne otetaan samanaikaisesti alendronaatin kanssa. Tämän vuoksi potilaiden on Alendronat Bluefish 70 mg tabletin ottamisen jälkeen odotettava vähintään 30 minuuttia ennen muiden lääkevalmisteiden ottamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Mitään muita kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia lääkevalmisteiden kanssa ei oleteta olevan. Kliinisissä tutkimuksissa jotkut potilaat saivat estrogeeneja (intravaginaalisesti, transdermaalisesti tai suun kautta) alendronaattihoidon aikana. Mitään yhteiskäytöstä aiheutuvia haittavaikutuksia ei ole havaittu.

Koska tulehduskivunlääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, yhteiskäytössä alendronaatin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta.

Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, alendronaattia on käytetty kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti useiden yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa. Mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

##### *Raskaus:*

Alendronaattia ei saa käyttää raskauden aikana. Alendronaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tarkkoja tietoja. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Kun tiineille rotille annettiin alendronaattia, eläimillä todettiin hypokalsemian aiheuttamia synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

##### *Imetys:*

Ei tiedetä erittykö alendronaatti äidinmaitoon. Alendronaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Alendronat Bluefish 70 mg -valmisteen käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Alendronat Bluefish 70 mg -valmisteen vaikutukset eri potilailla voivat vaihdella (ks. kohta 4.8).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Osteoporoosia sairastavilla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla suoritetussa yksivuotisessa tutkimuksessa kokonaisturvallisuus oli samankaltainen annostuksilla alendronaatti 70 mg kerran viikossa (n = 519) ja alendronaatti 10 mg/vrk (n = 370).

Vaihdevuodet ohittaneilla naisilla tehdyssä kahdessa kolmevuotisessa tutkimuksessa, joissa tutkimusasetelma oli melkein samanlainen (alendronaatti 10 mg: n = 196, plasebo: n = 397) alendronaatin turvallisuus 10 mg kerran päivässä annosteltuna oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä.

Tutkijan arvion perusteella tutkimuslääkkeeseen mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti liittyvät haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa, jos niitä esiintyi yli yhdellä prosentilla jommassa kummassa yksivuotisen tutkimuksen hoitoryhmässä tai jos niitä esiintyi kolmivuotisissa tutkimuksissa yli yhdellä prosentilla potilaista, jotka saivat alendronaattia 10 mg/vrk, ja jos esiintyvyys oli suurempi kuin lumelääkeryhmässä:

	Yksivuotinen tutkimus		Kolmevuotiset tutkimukset	
	Alendronaatti kerran viikossa 70 mg (n = 519)	Alendronaatti 10 mg/vrk (n = 370)	Alendronaatti 10 mg/vrk (n = 196)	Plasebo (n = 397)
	%	%	%	%
<i>Maha-suolikanava</i>				

Vatsakipu	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Happamat röyhtäisyt	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>Tuki- ja liikuntaelimet</i>				
Luusto-, lihas- ja nivelkipu	2,9	3,2	4,1	2,5
Lihaskramppi	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai alendronaatin kliinisen käytön yhteydessä on myös ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )  
Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )  
Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )  
Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

<b><i>Immuunijärjestelmä:</i></b>	<i>Harvinaiset:</i> yliherkkyysoireet, mukaan lukien nokkosihottuma ja angioedeema
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i></b>	<i>Harvinaiset:</i> oireinen hypokalsemia usein silloin, kun potilaalla on muita altistavia tekijöitä.§
<b><i>Hermosto:</i></b>	<i>Yleiset:</i> päänsärky, heitehuimaus † <i>Melko harvinaiset:</i> makuaistin häiriö †
<b><i>Silmät:</i></b>	<i>Melko harvinaiset:</i> silmätulehdus (uveiitti, skleriitti, episkleriitti)
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin:</i></b>	<i>Yleiset:</i> kierto- ja huimaus †

<b>Ruoansulatuselimistö:</b>	<i>Yleiset:</i> vatsakipu, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavaumat*, nielemishäiriöt*, turvotus, hapan regurgitaatio <i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu, gastriitti, ruokatorven tulehdus*, ruokatorven eroosiot*, meleena† <i>Harvinaiset:</i> ruokatorven striktuura*, suun ja nielun haavaumat*, mahasuolikanavan yläosan perforaatio, haavauma tai verenvuoto§
<b>Iho ja ihonalainen kudosis:</b>	<i>Yleiset:</i> alopesia†, kutina† <i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, ihon punoitus <i>Harvinaiset:</i> valoherkkyyteen liittyvä ihottuma, vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ‡
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos:</b>	<i>Hyvin yleiset:</i> luusto-, lihas- ja nivelkipu, joka joskus vaikeaa †§ <i>Yleiset:</i> nivelturvotus † <i>Harvinaiset:</i> leuan luukuolio ‡§; epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) ⊥ <i>Hyvin harvinainen:</i> Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus).
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</b>	<i>Yleiset:</i> voimattomuus†, perifeerinen turvotus† <i>Melko harvinaiset:</i> ohimeneviä flunssan kaltaisia oireita, kuten lihaskipua, huonovointisuutta ja harvoin kuumetta, voi esiintyä hoitoa aloitettaessa†.
§ 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 esiintyvyys arvioitiin harvinainen. ⊥ Markkinoille tulon jälkeisenä aikana raportoitu	

## 4.9 Yliannostus

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

Alendronaatin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Yliannostustapauksissa potilaille pitää antaa maitoa tai antasidia alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorven ärsytyksen vaaran takia potilasta ei saa oksennuttaa, ja potilaan on pysyttävä pystyasennossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Luutautien hoitoon käytettävä bisfosfonaatti.  
ATC-koodi: M05B A04

Alendronat Bluefish 70 mg tablettien vaikuttava aine, natriumalendronaattitrihydraatti, on bisfosfonaatti, joka estää osteoklastien aiheuttamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen. Prekliinisissä tutkimuksissa alendronaatin on todettu hakeutuvan ensisijaisesti aktiivisiin resorptiokohtiin. Se estää osteoklastien toimintaa, mutta ei vaikuta

osteoklastien aktivoitumiseen ja kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostuu normaalia luuta.

### *Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito*

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

Alendronaatin terapeuttinen ekvivalenssi annostuksella alendronaatti 70 mg kerran viikossa (n = 519) ja 10 mg vuorokaudessa (n = 370) osoitettiin osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla 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 vuorokaudessa. Reisiluun kaulan mineraalitiheys oli lisääntynyt keskimäärin 2,3 % annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja keskimäärin 2,9 % annostuksen oltua 10 mg vuorokaudessa, 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 mineraalitiheyden lisääntymisen suhteen.

Alendronaatin vaikutusta luuntiheyteen ja murtumien ilmaantuvuuteen postmenopausaalisilla naisilla on tutkittu kahdessa asetelmaltaan samanlaisessa 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 luuston kokonaismineraalitiheys 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 jatkoseurannassa luun mineraalitiheys selkärangassa ja reisiluun sarvennoisessa lisääntyi edelleen. Reisiluun kaulan mineraalitiheys ja luuston kokonaismineraalitiheys säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus koostui kahdesta lumekontrolloidusta 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 2 027 potilaalla, joilla oli alkutilanteessa vähintään yhden nikaman (kompressio)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 löydökset

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

Pediatriset potilaat: Natriumalendronaattitutkimuksia on tehty pienelle määrälle alle 18-vuotiaita potilaita, joilla on osteogenesis imperfecta. Tulokset eivät ole riittävät tukemaan natriumalendronaatin käyttöä lapsille, joilla on osteogenesis imperfecta.

## 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. Osteoporoositutkimuksissa alendronaatti oli tehokas kun lääke annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriala 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 prosentilla.

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

### *Jakautuminen*

Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan laskimoon annettu 1 mg/kg alendronaattiannos jakaantuu ohimeneväsi pehmytkudoksiin, josta se jakaantuu nopeasti edelleen luukudokseen tai erittyy virtsan mukana. Ihmisillä 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 alendronaatista on sitoutuneena proteiineihin.

### *Biotransformaatio*

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisten elimistössä.

### *Eliminaatio*

Laskimoon annetun <sup>14</sup>C-leimatun alendronaatin kerta-annoksen jälkeen noin 50 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan kautta 72 tunnin aikana; ulosteista todettiin vain pieni osa radioaktiivisuudesta. 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 puolintumisajan 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.

### *Farmakokineettiset ominaisuudet potilailla*

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

myös ihmisellä on alendronaatin erittyminen munuaisten kautta 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  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

### **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**

Alumiini/alumiinilämpainopakkaus

2, 4, 8, 12, 40 tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O.Box 49013, 10028 - Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24821

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.3.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**19.06.2017**