

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosastad 70 mg/2800 IU tabletti

Fosastad 70 mg/5600 IU tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 70 mg/2800 IU tabletti sisältää natriumalendronaattitrihydraattia määrän, joka vastaa 70 mg alendronihappoa, ja 70 mikrogrammaa (2800 IU) kolekalsiferolia (D₃-vitamiini).

Yksi 70 mg/5600 IU tabletti sisältää natriumalendronaattitrihydraattia määrän, joka vastaa 70 mg alendronihappoa, ja 140 mikrogrammaa (5600 IU) kolekalsiferolia (D₃-vitamiini).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 70 mg/2800 IU tabletti sisältää 90 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina) ja 13,7 mg sakkaroosia.

Yksi 70 mg/5600 IU tabletti sisältää 64 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina) ja 27,5 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Fosastad 70 mg/2800 IU: Pitkänomainen, valkoinen tai melkein valkoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”2800”. Tabletin pituus on 12,3 mm ± 0,2 mm ja leveys 6,5 mm ± 0,2 mm.

Fosastad 70 mg/5600 IU: Suorakaiteen muotoinen valkoinen tai melkein valkoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”5600”. Tabletin pituus on 11,4 mm ± 0,2 mm ja leveys 7,2 mm ± 0,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fosastad 70 mg/2800 IU on tarkoitettu postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon naisilla, joilla on D-vitamiinin puutteen vaara. Fosastad vähentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä.

Fosastad 70 mg/5600 IU on tarkoitettu postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon naisilla, jotka eivät saa D-vitamiinilisää ja joilla on D-vitamiinin puutteen vaara. Fosastad vähentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelua annos on yksi tabletti kerran viikossa.

Potilaalle on annettava ohjeeksi, että jos hän on unohtanut ottaa yhden Fosastad-annoksen, 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.

Osteoporoosin taudin luonteen vuoksi Fosastad-valmiste on tarkoitettu pitkäaikaiskäyttöön. Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen Fosastad-valmisteesta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Potilaan tulisi saada kalsiumlisää, jos kalsiumia ei saada riittävästi ravinnosta (ks. kohta 4.4). D-vitamiinilisän antamista tulisi harkita tapauskohtaisesti ottaen huomioon potilaan D-vitamiinin saanti vitamiini- ja ravintolisistä. Fosastad-valmisteen sisältämän viikottaisen 2800 IU:n D₃-vitamiiniannoksen ja päivittäisen 400 IU:n D-vitamiiniannoksen samanarvoisuutta ei ole tutkittu.

Potilaan tulisi saada kalsiumlisää, jos kalsiumia ei saada riittävästi ravinnosta (ks. kohta 4.4). Fosastad-valmisteen sisältämän viikottaisen 5600 IU:n D₃-vitamiiniannoksen ja päivittäisen 800 IU:n D-vitamiiniannoksen samanarvoisuutta ei ole tutkittu.

Ikääntyneet potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

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

Pediatriset potilaat

Fosastad-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Fosastad-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tietoja alendronihapon/kolekalsiferolin yhdistelmästä ei ole saatavilla. Saatavissa oleva tieto alendronihapon käytöstä pediatrialle potilaille on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Suun kautta.

Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen:

Fosastad on otettava pelkän veden (ei kivennäisveden) kanssa vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman tai muun lääkevalmisteen (myös antasidien, kalsiumlisien ja vitamiinien) nauttimista. Muut juomat (myös kivennäisvesi), ruoka ja eräät lääkevalmisteet todennäköisesti huonontavat alendronaatin imeytymistä (ks. Kohdat 4.5 ja 4.8).

Ruokatorven ärsytyksen ja siihen liittyvien haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi on noudatettava tarkkaan seuraavia ohjeita (ks. Kohta 4.4):

- Fosastad-tabletti tulee ottaa aamulla vähintään yhden täyden vesilasillisen (200 ml eli 2 dl) kanssa vasta ylösnousun jälkeen.
- Fosastad-tabletin saa niellä ainoastaan kokonaisena. Tablettia ei saa murskata, pureskella eikä sen saa antaa liueta suussa, koska se voi aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen kuin Fosastad-tabletin ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia eikä ennen päivän ensimmäistä ruokailua.
- Fosastad-tablettia ei saa ottaa nukkumaan mennessä eikä aamulla ennen ylösnousua.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, kuten kuroutumat ja akalasia.
- Potilaat, jotka eivät kykene seisomaan tai istumaan vähintään 30 minuutin ajan.
- Hypokalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alendronaatti

Haittavaikutukset ruoansulatuskanavan yläosassa

Alendronaatti saattaa aiheuttaa paikallista limakalvoärsytystä ruoansulatuskanavan yläosassa. Alendronaatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on aktiivinen mahasuolikanavan yläosan sairaus, kuten nielemishäiriö, ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai ulkustauti, 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 on mahdollista, että alendronaatti pahentaa näitä aiemmin todettuja sairauksia (ks. kohta 4.3). Lääkkeenmäärittäjien tulee harkita alendronaatin hyödyt ja mahdolliset riskit potilaskohtaisesti hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan Barretin ruokatorvi.

Alendronaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ruokatorveen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, ruokatorven haavaumia ja ruokatorven eroosioita, sekä harvoin näiden seurauksena ruokatorven striktuuraa. Joissakin tapauksissa nämä haittavaikutukset ovat olleet vaikeasteisia 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 nielemishäiriöitä, nielemiskipua tai rintalastan takaista kipua tai närästystä tai sen pahenemista (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteisten ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten vaara näyttää olevan keskimääräistä suurempi potilailla, jotka eivät ota alendronaattia ohjeiden mukaan tai jotka jatkavat alendronaatin käyttöä sen jälkeen, kun ovat saaneet ruokatorven ärsytykseen viittaavia oireita. On erittäin tärkeää, että potilaalle annetaan täydelliset ohjeet siitä, miten Fosstad tulee ottaa ja että potilas myös ymmärtää ne (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 lisääntymistä. Jotkut näistä tapauksista ovat olleet vakavia ja niihin on liittynyt komplikaatioita (ks. kohta 4.8).

Leuan luukuolio

Leuan luukuoliota, joka liittyy yleensä hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mukaan lukien osteomyeliitti), on raportoitu esiintyneen syöpäpotilailla, joiden hoito-ohjelmaan kuuluu mm. ensisijaisesti laskimoon annettavia bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat samanaikaisesti myös kemoterapiaa 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, angiogeneesin estäjät, tupakointi
- aikaisempi hammassairaus, huono suuhygieniä, periodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet ja huonosti sopivat hammasproteesit.

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

Hoidon aikana näiden potilaiden tulee välttää invasiivisia hammaskäsittelyjä, 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 hammaskäsittelyä. Hoitavan lääkärin tekemän kliinisen arvion tulee ohjata jokaisen potilaan hoidon suunnittelua. 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.

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 liikuntaelimistön kipu

Bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla on todettu luu-, nivel- ja/tai lihaskipua. Tapauksissa, jotka ovat esiintyneet lääkkeen markkinoille tulon jälkeen, nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai invalidisoivia (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 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 poikkaisia 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 rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion 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 reisiluun epätavallisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Fosastad-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja kreatiinipuhdistuma alle 35 ml/min (ks. Kohta 4.2).

Luu- ja kivennäisaineenvaihdunta

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

Hypokalsemia on hoidettava ennen Fosastad-hoidon aloittamista (ks. Kohta 4.3). Muut kivennäisaineiden metabolian häiriötä aiheuttavat tekijät (kuten D-vitamiinin puutos ja hypoparatyroidismi) on myös hoidettava tehokkaasti ennen Fosastad-hoidon aloittamista. Fosastad-valmisteen sisältämä D-vitamiini ei sovi D-vitamiinin puutoksen hoitoon. Näiden potilaiden seerumin kalsiumpitoisuutta ja hypokalsemian oireita on seurattava Fosastad-hoidon aikana.

Koska alendronaattilla on luun mineraalia lisäävä vaikutus, seerumin kalsiumin ja fosfaatin määrät voivat vähentyä, erityisesti glukokortikoideja saavilla potilailla, joilla kalsiumin imeytyminen voi olla vähentynyt. Tämä on yleensä vähäistä ja oireetonta. Oireista hypokalsemiaa on kuitenkin raportoitu harvoin. Jotkut

tapauksista ovat olleet vakavia ja esiintyneet usein potilailla, joilla on ollut muita altistavia tekijöitä (esim. hypoparatyroidismi, D-vitamiinin puutos tai kalsiumin imeytymishäiriö) (ks. kohta 4.8).

Kolekalsiferoli

D₃-vitamiini saattaa lisätä hyperkalsemiamia ja/tai hyperkalsiuriaa, jos potilaalla on jokin sairaus, johon liittyy hallitsematonta kalsitriolin ylituotantoa (esim. leukemia, lymfooma, sarkoidoosi). Näiden potilaiden virtsan ja seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava.

D₃-vitamiini ei ehkä imeydy riittävän tehokkaasti, jos potilaalla on imeytymishäiriö.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alendronaatti

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

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

Kolekalsiferoli

Olestra, mineraaliöljyt, orlistaatti ja sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini, kolestipoli) voivat heikentää D-vitamiinin imeytymistä. Antikonvulsivit, simetidiini ja tiatsididiureetit voivat lisätä D-vitamiinin pilkkoutumista. D-vitamiinivalmisteiden lisäämistä hoitoon voidaan harkita yksilöllisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Fosastad on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille ja sitä ei tämän vuoksi pidä antaa raskauden tai imetyksen aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja alendronaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kun tiineille rotille annettiin alendronaattia, eläimillä todettiin hypokalsemian aiheuttamia synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa on havaittu hyperkalsemiamia ja lisääntymiseen liittyvää toksisuutta käytettäessä suuria D-vitamiiniannoksia (ks. Kohta 5.3). Fosastad-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö alendronaatti/metaboliitit ihmisen maitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Alendronaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana. Kolekalsiferoli ja jotkut sen aktiiviset metaboliitit erittyvät äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Bisfosfonaatit kerääntyvät luumatriksiin, josta ne vapautuvat vähitellen vuosien kuluessa. Aikuisen luukudokseen kerääntyneen bisfosfonaatin määrä, ja siten myös systeemiseen verenkiertoon vapautuva määrä, on suoraan verrannollinen bisfosfonaatin annokseen ja käytön keston (ks. kohta 5.2). Tietoja riskistä ihmisen sikiölle ei ole saatavilla. On kuitenkin olemassa teoreettinen riski sikiön vahingoittumiselle (lähinnä luuston vahingoittuminen), jos nainen tulee raskaaksi bisfosfonaattihoidon lopettamisen jälkeen. Muuttujien,

kuten bisfosfonaattihoidon lopettamisesta hedelmöittymiseen kuluneen ajan, käytetyn bisfosfonaatin ja antoreitin (laskimoon vs. suun kautta), vaikutusta riskiin ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fosastad-valmisteella saattaa olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn niillä potilailla, jotka saavat haittavaikutuksia (esimerkiksi hämärtynyt näkö, heitehuimaus ja vaikea lihas- tai nivelkipu) (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutukset kuten vatsakipu, dyspepsia, ruokatorven haavaumat, nielimishäiriöt, vatsan turvotus ja hapan regurgitaatio (> 1 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja alendronaatin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia. Alendronaatin ja kolekalsiferolin yhdistelmällä ei ole havaittu mitään muita haittavaikutuksia.

Esiintyvyydet 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, mm. nokkosihottuma ja angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	Harvinainen	oireinen hypokalsemia usein silloin, kun potilaalla on muita altistavia tekijöitä [§]
Hermosto:	Yleinen	päänsärky, heitehuimaus [†]
	Melko harvinainen	makuaisin häiriö [†]
Silmät:	Melko harvinainen	silmätulehdus (uveiitti, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja episkleriitti)
Kuulo ja tasapainoelin:	Yleinen	kiertohuimaus [†]
	Hyvin harvinainen	korvakäytävän osteonekroosi (bifosfonaattien luokkahaittavaikutus)
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 kudος:	Yleinen	alopesia [†] , kutina [†]
	Melko harvinainen	ihottuma, ihon punoitus
	Harvinainen	valoherkkyyteen liittyvä ihottuma, vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi [‡]
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Hyvin yleinen	luusto-, lihas- ja nivelkipu, joka joskus vaikeaa ^{†§}
	Yleinen	nivelturvotus [†]
	Harvinainen	leuan luukuolio ^{‡§} , epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bifosfonaattien luokkahaittavaikutus)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Yleinen	voimattomuus [†] , perifeerinen turvotus [†]
	Melko harvinainen	ohimeneviä flunssan kaltaisia oireita kuten lihaskipua, huonovointisuutta ja harvoin kuumetta, voi esiintyä hoitoa

	aloitettaessa [†]
<p>§ Ks. kohta 4.4</p> <p>† Kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys oli samanlainen lääke- ja lumelääkeryhmässä.</p> <p>* Ks. kohdat 4.2 ja 4.4</p> <p>‡ Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Perustuen relevantteihin klinisiin tutkimuksiin esiintyvyydeksi arvioitiin harvinainen.</p>	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Alendronaatti

Oireet

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

Hoito

Alendronaatin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Fosastad-valmisteen yliannostustapauksessa potilaalle pitäisi antaa maitoa tai antasidia alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorven ärsytyksen vaaran takia potilasta ei saa oksennuttaa ja potilaan on oltava pystyasennossa.

Kolekalsiferoli

Toksisia vaikutuksia ei ole havaittu, kun terveille aikuisille on annettu D-vitamiinia pitkäaikaishoitona alle 10 000 IU/vrk. Hyperkalsiuriaa tai hyperkalsemiaa ei havaittu kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin D₃-vitamiinia 4 000 IU/vrk enimmillään viiden kuukauden ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudoksen vaikuttavat lääkkeet, Bisfosfonaatit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: M05BB03.

Fosastad on yhdistelmätabletti, jossa on kahta vaikuttavaa ainetta, natriumalendronaattihydraattia ja kolekalsiferolia (D₃-vitamiini).

Vaikutusmekanismi

Alendronaatti

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

Kolekalsiferoli (D₃-vitamiini)

D₃-vitamiinia muodostuu ihossa, missä 7-dehydrokolesteroli muuttuu D₃-vitamiiniksi ultraviolettivalon vaikutuksesta. Ellei auringonvaloa saada riittävästi, D₃-vitamiinia on saatava ravinnosta. D₃-vitamiini muuttuu maksassa 25-hydroksi-D₃-vitamiiniksi (25-OH-D₃) ja varastoituu, kunnes sitä tarvitaan. Sen muuntuminen munuaisissa aktiiviseksi kalsiumia mobilisoivaksi hormoniksi, 1,25-dihydroksi-D₃-vitamiiniksi (kalsitrioliksi), on tarkoin säädeltyä. 1,25-dihydroksi-D₃-vitamiini lisää sekä kalsiumin että fosfaatin imeytymistä suolistosta ja säätelee lisäksi seerumin kalsiumpitoisuutta, kalsiumin ja fosfaatin erittymistä munuaisten kautta, luumuodostusta ja luun resorptiota.

D₃-vitamiinia tarvitaan normaaliin luumuodostukseen. Jos sekä auringonvalon että ravinnosta saatavan D-vitamiinin määrä on liian pieni, kehittyy D-vitamiininpuutos. Tähän liittyy negatiivinen kalsiumtasapaino, luukato ja murtumavaaran lisääntyminen. Vaikeissa tapauksissa D-vitamiininpuutos johtaa sekundaariseen hyperparatyreoosiin, hypofosfatemiaan, proksimaalisten lihasten heikkouteen ja osteomalasiaan, mikä lisää entisestään osteoporoosia sairastavien potilaiden kaatumis- ja murtumavaaraa. D-vitamiinilisä vähentää murtumien vaaraa ja niiden seurauksia.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Alendronihappo/kolekalsiferoli -tutkimukset

Alendronihappo/kolekalsiferoli -valmisteen (70 mg alendronaattia/2800 IU D₃-vitamiinia) vaikutus D-vitamiinistatukseen osoitettiin 15 viikkoa kestäneessä monikansallisessa tutkimuksessa, johon otettiin mukaan 682 osteoporoosia sairastavaa postmenopausaalista naista (seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinin pitoisuus tutkimuksen alkaessa: keskiarvo 56 nmol/l [22,3 ng/ml], vaihteluväli 22,5–225 nmol/l [9–90 ng/ml]). Potilaat saivat pienempää vahvuutta (70 mg/2800 IU) alendronihappo/kolekalsiferoli -valmistetta (n = 350) tai alendronaatti-valmistetta 70 mg (n = 332) kerran viikossa. Muiden D-vitamiinivalmisteiden käyttöä ei sallittu. 15 hoitoviikon jälkeen seerumin keskimääräiset 25-OH-D-pitoisuudet olivat alendronihappo/kolekalsiferoli -ryhmässä (70 mg/2800 IU) merkitsevästi suuremmat (26 %) (56 nmol/l [23 ng/ml]) kuin pelkkää alendronaattia saaneiden potilaiden ryhmässä (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Niiden potilaiden osuus, joilla oli D-vitamiinin vajaus (seerumin 25-OH-D-pitoisuus < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]), oli 15 viikon jälkeen merkitsevästi pienempi (62,5 %) alendronihappo/kolekalsiferoli -ryhmässä (70 mg/2800 IU) kuin pelkkää alendronaattia saaneiden ryhmässä (12 % vs. 32 %). Niiden potilaiden osuus, joilla oli D-vitamiinin puutos (seerumin 25-OH-D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]), oli merkitsevästi pienempi (92 %) alendronihappo/kolekalsiferoli -ryhmässä (70 mg/2800 IU) kuin pelkkää alendronaattia saaneiden ryhmässä (1 % vs. 13 %). Niiden potilaiden keskimääräiset 25-OH-D-pitoisuudet, joilla oli tutkimuksen alussa D-vitamiinin vajaus (25-OH-D, 22,5–37,5 nmol/l [9 - < 15 ng/ml]), nousivat alendronihappo/kolekalsiferoli -ryhmässä (70 mg/2800 IU) (n = 75) 30:stä nmol/l (12,1 ng/ml) 40:een nmol/l (15,9 ng/ml) ja laskivat pelkkää alendronaattia saaneiden ryhmässä (n = 70) 30:stä nmol/l (12,0 ng/ml) 26:een nmol/l (10,4 ng/ml) viikolla 15 mitattuna. Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja keskimääräisissä seerumin kalsium- tai fosfaattipitoisuuksissa tai vuorokausivirtsan kalsiummäärissä.

Alendronihappo/kolekalsiferoli -valmisteen pienemmän vahvuuden (70 mg alendronaattia/2800 IU D₃-vitamiinia) ja siihen yhdistetyn 2800 IU:n D₃-vitamiinilisän eli yhteensä 5600 IU:n (sama määrä D₃-vitamiinia kuin suuremman vahvuuden Fosstad-valmisteessa) teho kerran viikossa annosteltuna osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä jatkotutkimuksessa, johon osallistui 619 osteoporoosia sairastavaa postmenopausaalista naista. D₃-vitamiinia 2800 IU saaneen ryhmän potilaat saivat alendronihappo/kolekalsiferoli -valmistetta (70 mg/2800 IU) (n = 299) ja D₃-vitamiinia 5600 IU saaneen ryhmän potilaat saivat alendronihappo/kolekalsiferoli -valmistetta (70 mg/2800 IU) ja lisäksi 2800 IU D₃-vitamiinia (n = 309) kerran viikossa; D-vitamiinilisien käyttö oli sallittua. 24 viikon hoidon jälkeen keskimääräiset seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinin pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat D₃-vitamiinia 5600 IU saaneiden ryhmässä (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) kuin D₃-vitamiinia 2800 IU saaneiden ryhmässä (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli D-vitamiinin vajaus, oli D₃-vitamiinia 2800 IU saaneiden ryhmässä 5,4 % ja D₃-vitamiinia 5600 IU saaneiden ryhmässä 3,2 % koko

24 viikkoa kestäneen jatkotutkimuksen ajan. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli D-vitamiinin puutos, oli D₃-vitamiinia 2800 IU saaneiden ryhmässä 0,3 % ja D₃-vitamiinia 5600 IU saaneiden ryhmässä 0 %. Keskimääräisissä seerumin kalsium-, fosfaatti- tai 24 tunnin virtsan kalsiumpitoisuuksissa ei ollut eroja hoitoryhmien välillä. Niiden potilaiden prosentuaalisessa osuudessa, joilla oli hyperkalsiuria 24 viikkoa kestäneen jatkotutkimuksen lopussa, ei ollut tilastollista eroa hoitoryhmien välillä.

Alendronaattitutkimukset

Yksivuotisessa monikeskustutkimuksessa, jossa potilaat saivat joko alendronaattia 70 mg kerran viikossa (n = 519) tai alendronaattia 10 mg vuorokaudessa (n = 370), annostelurytmi ei vaikuttanut hoitotuloksiin vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla oli todettu osteoporoosi. Vuoden hoidon jälkeen lannerangan mineraalitiheys oli lisääntynyt lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin 5,1 % (95 prosentin luottamusväli: 4,8–5,4 %) annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja 5,4 % (95 prosentin luottamusväli: 5,0–5,8 %) annostuksen oltua 10 mg/vrk. Reisiluun kaulan mineraalitiheys oli lisääntynyt keskimäärin 2,3 % annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja keskimäärin 2,9 % annostuksen oltua 10 mg/vrk, ja lonkan kokonaismineraalitiheys oli lisääntynyt keskimäärin 2,9 % annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja keskimäärin 3,1 % annostuksen oltua 10 mg/vrk. Ryhmät eivät poikenneet toisistaan myöskään muiden luustokohtien mineraalitiheyden lisääntymisen suhteen.

Alendronaatin vaikutusta luun määrään ja murtumien ilmaantuvuuteen postmenopausaalisilla naisilla on selvitetty kahdessa asetelmaltaan samanlaisessa tehotutkimuksessa (n = 994) sekä FIT (Fracture Intervention Trial) -tutkimuksessa (n = 6459).

Näissä tehotutkimuksissa luun mineraalitiheys lisääntyi keskimäärin 8,8 % selkärangassa, 5,9 % reisiluun kaulassa ja 7,8 % reisiluun sarvennoisessa kolmen vuoden hoidon aikana potilailla, jotka saivat alendronaattia 10 mg vuorokaudessa, verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Myös luuston kokonaismineraalitiheys lisääntyi merkitsevästi. Niiden potilaiden osuus, jotka saivat yhden tai useamman nikamamurtuman, oli 48 % pienempi alendronaattia saaneessa ryhmässä kuin plaseboryhmässä (alendronaatti 3,2 %, plasebo 6,2 %). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkoseurannassa luun mineraalitiheys selkärangassa ja reisiluun sarvennoisessa lisääntyi edelleen. Reisiluun kaulan mineraalitiheys ja luuston kokonaismineraalitiheys säilyivät ennallaan.

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

- FIT 1: Kolmevuotinen tutkimus käsitti 2027 potilasta, joilla kullakin oli vähintään yksi nikamamurtuma (nikamalahistuma). Tässä tutkimuksessa päivittäin otettu alendronaatti vähensi vähintään yhden uuden nikamamurtuman ilmaantuvuutta 47 % (alendronaatti 7,9 %, plasebo 15,0 %). Lisäksi tutkimuksessa lonkkamurtumien ilmaantuvuus väheni tilastollisesti merkitsevästi (alendronaatti 1,1 %, plasebo 2,2 %, vähenemä 51 %).
- FIT 2: Neljävuotinen tutkimus käsitti 4432 potilasta, joilla oli alentunut luumassa, mutta ei nikamamurtumia. Tutkimuksessa todettiin merkitsevä ero osteoporoosia sairastavien naisten ryhmässä (37 % koko tutkimusjoukosta, jolla yllämainitun määritelmän mukaan oli osteoporoosi) lonkkamurtumien ilmaantuvuudessa (alendronaatti 1,0 %, plasebo 2,2 %, vähenemä 56 %) ja vähintään yhden nikamamurtuman ilmaantuvuudessa (alendronaatti 2,9 %, plasebo 5,8 %, vähenemä 50 %).

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

Natriumalendronaattitutkimuksia on tehty pienellä joukolla alle 18-vuotiaita potilaita, joilla on osteogenesis imperfecta. Tulokset eivät ole riittävät tukemaan natriumalendronaatin käyttöä lapsille, joilla on osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokineetiikka

Alendronaatti

Imeytyminen

Alendronaatin suhteellinen hyötyosuus on naisilla 0,64 %, kun sitä otetaan 5-70 mg suun kautta paaston jälkeen kaksi tuntia ennen vakioitua aamiaista. Hyötyosuus vähenee vastaavasti (noin 0,46 %:iin ja 0,39 %:iin), kun alendronaattiannos annetaan tunti tai puoli tuntia ennen vakioitua aamiaista.

Osteoporoositutkimuksissa alendronaatti oli tehokas, kun lääke annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa.

Fosastad-yhdistelmätabletin (70 mg/2800 IU) (70 mg/5600 IU) sisältämä alendronaatti on bioekvivalentti 70 mg:n alendronaattitabletin kanssa.

Alendronaatin hyötyosuus on häviävän pieni, kun lääke otetaan samanaikaisesti ruoan kanssa tai kahden tunnin aikana vakioitun aamiaisen jälkeen. Alendronaatin ottaminen kahvin tai appelsiinimehun kanssa vähentää sen hyötyosuutta noin 60 %.

Terveillä henkilöillä peroraalinen prednisoni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta suun kautta annetun alendronaatin hyötyosuudessa (keskimääräinen lisäys oli 20–44 %).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisten elimistössä.

Eliminaatio

Laskimoon annetun [¹⁴C]-alendronaatin kerta-annoksen radioaktiivisuudesta noin 50 % erittyi virtsan mukana 72 tunnin kuluessa; ulosteissa todettiin vain vähän tai ei lainkaan radioaktiivisuutta. Kun laskimoon annettiin 10 mg:n kerta-annos alendronaattia, alendronaatin munuaispuhdistuma oli 71 ml/min. Kokonaispuhdistuma ei ylittänyt 200 ml/a/min. Laskimoon annetun alendronaatin pitoisuus plasmassa väheni yli 95 % kuuden tunnin kuluessa. Alendronaatin terminaalisen puoliintumisajan arvioidaan olevan ihmisellä yli 10 vuotta, mikä heijastaa alendronaatin vapautumista luukudoksesta. Rotilla alendronaatti ei erity munuaisten happaman eikä emäksisen kuljetusjärjestelmän kautta. Siten sen ei oleteta ihmisellä vaikuttavan muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Kolekalsiferoli

Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille aikuisille (miehille ja naisille) annettiin alendronihappo/kolekalsiferoli 70 mg/2800 IU-valmistetta yön yli kestäneen paaston jälkeen ja kaksi tuntia ennen ateriaa, D₃-vitamiinin AUC-keskiarvo (AUC_{0-120 h}) seerumissa oli 296,4 ng•h/ml (endogeenisiä D₃-vitamiinipitoisuuksia ei otettu huomioon). D₃-vitamiinin maksimipitoisuuden keskiarvo seerumissa (C_{max}) oli 5,9 ng/ml, ja maksimipitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 12 tuntia.

Alendronihappo/kolekalsiferoli -valmisteen sisältämän 2800 IU:n D₃-vitamiiniannoksen hyötyosuus on sama kuin yksinään annetun 2800 IU:n D₃-vitamiiniannoksen hyötyosuus.

Kun terveille vapaaehtoisille aikuisille (miehille ja naisille) annettiin alendronihappo/kolekalsiferoli 70 mg/5600 IU - valmistetta yön yli kestäneen paaston jälkeen ja kaksi tuntia ennen ateriaa, D₃-vitamiinin AUC-keskiarvo (AUC_{0-80 h}) seerumissa oli 490,2 ng•h/ml (endogeenisia D₃-vitamiinipitoisuuksia ei otettu huomioon). D₃-vitamiinin maksimipitoisuuden keskiarvo seerumissa (C_{max}) oli 12,2 ng/ml, ja maksimipitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 10,6 tuntia.

Alendronihappo/kolekalsiferoli -valmisteen sisältämän 5600 IU:n D₃-vitamiiniannoksen hyötyosuus on sama kuin yksinään annetun 5600 IU:n D₃-vitamiiniannoksen hyötyosuus.

Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen D₃-vitamiini siirtyy verenkiertoon kylomikronien osana. D₃-vitamiini jakautuu nopeasti pääasiassa maksaan, missä se metaboloituu tämän vitamiinin tärkeimmäksi varastomuodoksi, 25-hydroksi-D₃-vitamiiniksi. Pienempiä määriä jakautuu rasva- ja lihaskudokseen, joihin se varastoituu D₃-vitamiinina ja vapautuu myöhemmin verenkiertoon. Kiertävä D₃-vitamiini sitoutuu D-vitamiinia sitovaan proteiiniin.

Biotransformaatio

D₃-vitamiini metaboloituu nopeasti hydroksyloitumalla maksassa 25-hydroksi-D₃-vitamiiniksi, joka metaboloituu edelleen munuaisissa biologisesti aktiiviseksi 1,25-dihydroksi-D₃-vitamiiniksi. Hydroksylaatiota tapahtuu edelleen ennen eliminoitumista. Pieni osa D₃-vitamiinista glukuronidoituu ennen eliminoitumista.

Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä D₃-vitamiinia annettiin terveille tutkimushenkilöille, virtsaan erittyneen radioaktiivisuuden keskiarvo 48 tunnin kuluttua oli 2,4 % ja ulosteeseen erittyneen radioaktiivisuuden keskiarvo neljän vuorokauden kuluttua oli 4,9 %. Molemmissa tapauksissa erittynyt radioaktiivisuus oli peräisin lähes yksinomaan lähtöaineen metaboliiteista. D₃-vitamiinin puoliintumisajan keskiarvo seerumissa on oraalisen alendronihappo/kolekalsiferoli -annoksen (70 mg/2800 IU) jälkeen noin 24 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliinisten tutkimusten mukaan se osa lääkkeestä, joka ei kerääntynyt 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 kuin eläimillä myös ihmisellä alendronaatin erittyminen munuaisten kautta on hitaampaa potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Tämän vuoksi alendronaattia voidaan olettaa kerääntyvän luukudokseen jonkin verran keskimääräistä enemmän potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty alendronaatin ja kolekalsiferolin yhdistelmällä.

Alendronaatti

Tavanomaisten turvallisuusfarmakologisten, toistetun annoksen toksisuus-, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten ei-kliinisissä tuloksissa ei ole todettu mitään, mikä aiheuttaisi erityistä vaaraa ihmiselle. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa tiineydenaikaisen alendronaattialistuksen yhteydessä todettiin emillä hypokalsemian aiheuttamia synnytyshäiriöitä. Tutkimuksissa suuria annoksia saaneiden rottien sikiöillä epätäydellisen luutumisen ilmaantuvuus lisääntyi. Havainnon merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Kolekalsiferoli

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymiseen liittyvää toksisuutta käytettäessä annoksia, jotka ovat olleet paljon suuremmat kuin ihmisillä käytetyt terapeuttiset annokset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Auringonkukkaöljy, puhdistettu
Butyylihydroksitolueni (BHT) (E321)
Liivate
Sakkarooosi
Maissitärkkelys
Alumiinimagnesiumsilikaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/alumiini (PA/AL/PVC – alumiini) läpipainopakkaus kotelossa, joka sisältää 4 tai 12 tablettia ja perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus kotelossa, joka sisältää 4 x 1 tai 12 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

70 mg/2800 IU: 33646
70 mg/5600 IU: 33647

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.05.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosastad 70 mg/ 2800 IU tablett

Fosastad 70 mg/ 5600 IU tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 70 mg/ 2800 IU tablett innehåller 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 70 mikrogram (2 800 IU) kolekalciferol (vitamin D₃).

Varje 70 mg/ 5600 IU tablett innehåller 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 140 mikrogram (5 600 IU) kolekalciferol (vitamin D₃).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 70 mg/ 2800 IU tablett innehåller upp till 90 mg laktos (som vattenfri laktos) och 13,7 mg sackaros.

Varje 70 mg/ 5600 IU tablett innehåller upp till 64 mg laktos (som vattenfri laktos) och 27,5 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Fosastad 70 mg/ 2800 IU: Avlånga, vita till benvita, bikonvexa tablett märkta med 2800 på ena sidan, 12,3 ± 0,2 mm i längd och 6,5 ± 0,2 mm i bredd.

Fosastad 70 mg/ 5600: Rektangulärformade, vita till benvita tablett, märkta med 5600 på ena sidan, 11,4 ± 0,2 mm i längd och 7,2 ± 0,2 mm i bredd.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fosastad 70 mg/ 2800 IU tablett är indicerat för behandling av postmenopausal osteoporos hos kvinnor med risk för D-vitaminbrist. Fosastad minskar risken för kot- och höftfrakturer.

Fosastad 70 mg/ 5600 IU tablett är indicerat för behandling av postmenopausal osteoporos hos kvinnor som inte behandlas med D-vitamintillskott och med risk för D-vitaminbrist. Fosastad minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett en gång per vecka.

Patienterna bör instrueras att om de glömmer en dos Fosastad ska de ta en tablett på morgonen efter att de kommit ihåg. De ska inte ta två tabletter samma dag, utan bör återgå till att ta en tablett per vecka, på den veckodag som de ursprungligen valt.

På grund av sjukdomsförloppet vid osteoporos är Fosastad avsett för långtidsbehandling. 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.

Patienterna bör få kalciumtillägg, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4). Behovet av D-vitamintillskott bör bedömas individuellt med hänsyn tagen till D-vitamin som tillförs i form av vitaminer eller kosttillskott. Ekvivalensen mellan intag av 2800 IU vitamin D₃ per vecka som Fosastad och daglig dosering av D-vitamin 400 IU har inte studerats.

Patienterna bör få kalciumtillägg, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4). Ekvivalensen mellan intag av 5600 IU vitamin D₃ per vecka som Fosastad och daglig dosering av D-vitamin 800 IU har inte studerats.

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Fosastad rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas. Ingen dosanpassning är nödvändig till patienter med en kreatininclearance över 35 ml/min.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Fosastad för barn under 18 år har inte fastställts. Fosastad ska inte användas hos barn under 18 år eftersom inga data finns tillgängliga för kombinationen alendronatsyra/kolekalciferol. Tillgänglig information för alendronatsyra i den pediatrika populationen finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

Oral användning.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

Fosastad ska endast tas med vatten (inte mineralvatten) minst 30 minuter före dagens första mål, dryck eller andra läkemedel (inklusive antacida, kalciumtillskott och vitaminer). Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Följande anvisningar ska följas exakt för att minska risken för esofagusirritation och relaterade biverkningar (se avsnitt 4.4):

- Fosastad ska sväljas med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml dvs. 2 dl) efter att man gått upp för dagen.
- Patienter ska endast svälja Fosastad hela. Patienterna ska inte krossa eller tugga tablett eller låta tablett lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna ska inte ligga ner de närmaste minst 30 minuterna efter att de tagit Fosastad och inte förrän efter dagens första måltid.
- Fosastad ska inte tas vid sänggående eller före uppstigande för dagen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Alendronat

Övre gastrointestinala biverkningar

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 iakttas 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 forskrivare väga risk/nytta-balansen med alendronat för varje enskild patient.

Esofagusreaktioner (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 eller 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 ta alendronat efter det att de fått symptom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsanvisningar ges till och förstås av patienten (se avsnitt 4.2). Patienter 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 med alendronat, har det efter marknadsintroduktionen rapporterats sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några var svåra och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

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

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla osteonekros i käken:

- potensen av bisfosfonaten (högst för zoledronsyra), administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes.

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med orala 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 tandkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat

skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, 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

Ben-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats för patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har dessa symtom i sällsynta fall varit allvarliga och/eller arbetshämmande (se avsnitt 4.8). Tiden till insättande av symtom varierade från en dag till flera månader efter behandlingsstart. De flesta patienter fick symtomlindring efter avslutad behandling. En del av dem fick återfall av symtom vid återinsättning av samma läkemedel eller en annan bisfosfonat.

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 trochantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, 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 femurskäftet. 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 nyttariskbedömning.

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.

Nedsatt njurfunktion

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

Benvävnad och mineralisering

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Fosastad påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan Fosastad sätts in. Innehållsmängden av D-vitamin i Fosastad lämpar sig inte för att komma till rätta med D-vitaminbrist. Hos patienter med dessa tillstånd bör serumkalcium och symtom på hypokalcemi följas under behandling med Fosastad.

Till följd av de positiva effekterna av alendronat i form av ökad benmineralisering, kan sänkningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. I sällsynta fall har det dock rapporterats om symtomatisk hypokalcemi, som ibland har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter

med predisponerande tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, D-vitaminbrist och malabsorption av kalcium) (se avsnitt 4.8).

Kolekalciferol

Vitamin D₃ kan öka graden av hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri då det ges till patienter med sjukdomar som förknippas med oreglerad överproduktion av kalcitriol (t ex leukemi, lymfom, sarkoidos). Urin- och serumkalcium bör följas hos dessa patienter.

Patienter med malabsorption kan ha otillräcklig absorption av vitamin D₃.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alendronat

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

Eftersom användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iaktas vid samtidig användning med alendronat.

Kolekalciferol

Olestra, mineraloljor, orlistat och gallsyrabindare (som kolestyramin, kolestipol) kan försämra absorptionen av D-vitamin. Antiepileptika, cimetidin och tiazider kan öka katabolismen av D-vitamin. Ytterligare D-vitamintillskott bör övervägas i det enskilda fallet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fosastad är endast avsett för kvinnor efter menopaus och ska därför ej användas under graviditet eller av ammande mödrar.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad värkrubning (se avsnitt 5.3). Djurstudier har visat hyperkalcemi och reproduktionstoxicitet med höga D-vitaminsdosor (se avsnitt 5.3). Fosastad ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Alendronat ska inte användas under amning. Kolekalciferol och några av dess aktiva metaboliter går över i bröstmjolk.

Fertilitet

Bisfosfonater är inkorporerade i benvävnad, från vilken de successivt frisläpps under en period av år. Mängden bisfosfonat inkorporerad i benvävnad hos vuxna, och därmed den mängd tillgänglig för frisläppning tillbaka till systemcirkulationen, är direkt relaterad till dosen och längden av bisfosfonatbehandling (se avsnitt 5.2). Data saknas med avseende på risk för fosterskador hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst skeletala, om en kvinna blir gravid efter avslutad

bisfosfonatbehandling. Effekterna av olika variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling och konception, vilken typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), med avseende på risk har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fosastad kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner hos patienter som får vissa biverkningar (t ex dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledvärk (se avsnitt 4.8)).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är övre gastrointestinala biverkningar inkluderande buksmärtor, dyspepsi, esofagussår, dysfagi, bukspänning och sura uppstötningar (>1%).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter marknadsföring av alendronat.

Inga ytterligare biverkningar har identifierats för kombinationen alendronat och kolekalciferol.

Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet:	Sällsynta	överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem
Metabolism och nutrition:	Sällsynta	symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande förhållanden [§]
Centrala och perifera nervsystemet:	Vanliga	huvudvärk, yrsel [†]
	Mindre vanliga	dysgeusi [†]
Ögon:	Mindre vanliga	ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)
Öron och balansorgan:	Vanliga	vertigo [†]
	Mycket sällsynta	osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Magtarmkanalen:	Vanliga	buksmärtor, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår [*] , dysfagi [*] , bukspänning, sura uppstötningar
	Mindre vanliga	illamående, kräkningar, gastrit, esofagit [*] , esofaguserosion [*] , melena [†]
	Sällsynta	esofagusstriktur [*] , sår i munhåla/svalg [*] , övre gastrointestinala PUB (perforation, sår, blödning) [§]
Hud och subkutan vävnad:	Vanliga	alopeci [†] , klåda [†]
	Mindre vanliga	hudutslag, erytem
	Sällsynta	hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [‡]
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) vilken ibland kan vara svår ^{†§}
	Vanliga	ledsvullnad [†]
	Sällsynta	osteonekros i käken ^{‡§} , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	Vanliga	asteni [†] , perifert ödem [†]
	Mindre vanliga	övergående symtom som vid en akutfasreaktion (myalgi, sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber), vanligtvis i samband med behandlingsstart [†]
<p>§ Se avsnitt 4.4</p> <p>† Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i den aktiva kontrollgruppen respektive placebogrupper.</p> <p>* Se avsnitt 4.2 och 4.4</p> <p>‡ Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.</p>		

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

Alendronat

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala biverkningar såsom orolig mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller sår kan uppträda till följd av peroral överdos.

Behandling

Specifik information gällande överdos med alendronat saknas. I händelse av överdos med Fosastad, bör mjölk eller antacida ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör hållas i upprätt ställning.

Kolekalciferol

Toxicitet med D-vitamin finns inte dokumenterad från kronisk behandling av allmänt friska vuxna vid doser lägre än 10 000 IU/dag. En dos vitamin D₃ om 4 000 IU per dygn orsakade inte hyperkalciuri eller hyperkalcemi i en 5-månaders klinisk studie på friska vuxna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering, Bisfosfonater och kalcium, ATC-kod: M05BB03.

Fosastad är en kombinationstablett innehållande de två aktiva substanserna natriumalendronattrihydrat och kolekalciferol (vitamin D₃).

Verkningsmekanism

Alendronat

Natriumalendronat 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.

Kolekalciferol (vitamin D₃)

Vitamin D₃ bildas i huden genom omvandling, med ultraviolett ljus, av 7-dehydrokolesterol till vitamin D₃. Då tillräcklig solljusexponering saknas är vitamin D₃ ett essentiellt näringsämne i födan.

Vitamin D₃ omvandlas till 25-hydroxyvitamin D₃ i levern och lagras tills det behövs. Omvandling till det aktiva kalcium-reglerande hormonet 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (kalcitriol) i njuren är hårt reglerad. Den huvudsakliga effekten av 1,25-dihydroxyvitamin D₃ är att öka absorptionen i tarmen av både kalcium och fosfat såväl som att reglera S-kalcium, renalt kalcium samt fosfatutsöndring, benbildning och benresorption.

Vitamin D₃ krävs för normal benbildning. D-vitaminbrist utvecklas när både solljusexponering och intag via födan är otillräckliga. Brist är förenat med negativ kalciumbalans, minskad benmassa och ökad risk för skelettfrakturer. I svåra fall kan brist leda till sekundär hyperparatyroidism, hypofosfatemi, proximal muskelsvaghet och osteomalaci, som ytterligare ökar risken för fall och frakturer hos individer med osteoporos. Tillägg med D-vitamin reducerar dessa risker och deras konsekvenser.

Osteoporos definieras som bentäthet (BMD) vid ryggrad eller höft 2,5 standardavvikelser (SD) under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Klinisk effekt och säkerhet

Alendronatsyra/ kolekalciferol-studier

Effekten av den lägre dosen av alendronatsyra/ kolekalciferol (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IE) på D-vitaminstatus visades i en 15-veckors multinationell studie där 682 postmenopausala kvinnor med osteoporos ingick (25-hydroxyvitamin D i serum vid studiestart var: medelvärde 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; spridning 22,5 - 225 nmol/l [9 - 90 ng/ml]). Patienterna fick den lägre dosen (70 mg/2800 IE) av alendronatsyra/ kolekalciferol (n=350) eller alendronat 70 mg (n=332) en gång per vecka; ytterligare D-vitamintillägg tilläts inte. Efter 15 veckors behandling var medelkoncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i serum signifikant högre (26 %) i gruppen som behandlades med alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/2800 IE) (56 nmol/l [23 ng/ml]) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Procentandelen patienter som hade D-vitaminbrist (25-hydroxyvitamin D i serum <37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) var signifikant sänkt med 62,5 % i gruppen som behandlades med alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/2800 IE) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (12 % respektive 32 %), fram till vecka 15. Procentandelen patienter som hade D-vitaminbrist (25-hydroxyvitamin D i serum <22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) var signifikant sänkt med 92 % i gruppen som behandlades med alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/2800 IE) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (1 % respektive 13 %). I denna studie ökade de genomsnittliga nivåerna av 25-hydroxyvitamin D i serum hos patienter med D-vitaminbrist vid studiestart (25-hydroxyvitamin D, 22,5 till 37,5 nmol/l [9 till <15 ng/ml]) från 30 nmol/l (12,1 ng/ml) till 40 nmol/l (15,9 ng/ml) vid vecka 15 i gruppen som behandlades med alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/2800 IE) (n=75) och minskade från 30 nmol/l (12,0 ng/ml) vid studiestart till 26 nmol/l (10,4 ng/ml) vid vecka 15 i den grupp som fått enbart alendronat (n=70). Det var ingen skillnad i medelvärdet av S-kalcium, fosfat eller 24-timmars urinkalcium mellan behandlingsgrupperna.

Effekten av den lägre dosen av alendronatsyra/ kolekalciferol (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) tillsammans med ytterligare 2800 IU vitamin D₃, totalt 5600 IU en gång varje vecka (mängden vitamin D₃ i den högre dosen av Fosastad), visades i en förlängningsstudie på 24 veckor där 619 postmenopausala kvinnor med osteoporos ingick. Patienter i vitamin D₃ 2800-gruppen fick alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/2800 IU) (n=299) och patienter i vitamin D₃ 5600-gruppen fick alendronatsyra/ kolekalciferol (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IE) tillsammans med ytterligare 2800 IU vitamin D₃ (n=309) en gång i

varje vecka; ytterligare tillskott av D-vitamin var tillåtet. Efter 24 veckors behandling var medelkoncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i serum signifikant högre i vitamin D₃ 5600-gruppen (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) än i vitamin D₃ 2800-gruppen (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Andelen patienter med D-vitaminbrist var 5,4 % i vitamin D₃ 2800-gruppen jämfört med 3,2 % i vitamin D₃ 5600-gruppen efter förlängningsstudien på 24 veckor. Andelen patienter med svårare D-vitaminbrist var 0,3 % i vitamin D₃ 2800-gruppen jämfört med 0 % i vitamin D₃ 5600-gruppen. Det var ingen skillnad i medelvärdet av S-kalcium, fosfat eller 24-timmars urinkalcium mellan behandlingsgrupperna. Andelen patienter med hyperkalciumiuri vid slutet av förlängningsstudien på 24 veckor var inte statistiskt olika mellan behandlingsgrupperna.

Alendronatstudier

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat 70 mg en gång per vecka (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) visades i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från startvärdet 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 ökning av 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), såväl som i *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

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 bestod av två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare ett eller två år):

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade haft minst en kot- (kompressions-) fraktur vid 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 minskning 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 hela populationen som motsvarar den ovan givna definitionen av osteoporos) avseende incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0 % jämfört med placebo 2,2 %, en minskning med 56 %) och avseende incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9 % jämfört med 5,8 %, en minskning med 50 %).

Undersökningar

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 cirka 12 % respektive 3 % hos de patienter som tog placebo. Incidensen av sänkningar i S-kalcium till $< 2,0$ mmol/l (8,0 mg/dl) och S-fosfat till $\leq 0,65$ mmol/l (2,0 mg/dl) var dock jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrik population

Natriumalendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 års ålder med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning av natriumalendronat hos pediatrika patienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alendronat

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 uppskattades minska till 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.

Alendronatkomponenten i kombinationstabletten Fosastad (70 mg/2800 IU respektive 70 mg/5600 IU) är bioekvivalent med alendronat 70 mg-tabletten.

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 prednison (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt betydelsefull 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, med undantag av ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av alendronat i plasma efter perorala terapeutiska 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 människor.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos av [¹⁴C] alendronat, utsöndrades cirka 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar medan lite eller ingen 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 terminala halveringstiden för elimination hos människa uppskattas överstiga tio år, vilket avspeglar utsöndring av alendronat från skelettet. Alendronat utsöndras inte via syra-bastransportsystemen i njurarna hos råttor och antas därför inte påverka utsöndringen av andra läkemedel via dessa system hos människa.

Kolekalciferol

Absorption

Efter tillförsel av alendronatsyra/ kolekalciferol hos friska vuxna försökspersoner (män och kvinnor) efter en natts fasta och två timmar före en måltid var medelytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC_{0-120h}) för vitamin D₃ (utan kompensering för endogena vitamin D₃ nivåer) 296,4 ng•hr/ml. Genomsnittlig maximal serumkoncentration (C_{max}) för vitamin D₃ var 5,9 ng/ml och mediantid till maximal serumkoncentration

(T_{\max}) var 12 timmar. Biotillgängligheten för de 2800 IU vitamin D₃ i alendronatsyra/ kolekalciferol är jämförbar med 2800 IU vitamin D₃ som ges separat.

Efter tillförelse av alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/5600 IU) hos friska vuxna försökspersoner (män och kvinnor) efter en natts fasta och två timmar före en måltid var medelytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC_{0-80h}) för vitamin D₃ (utan kompensering för endogena vitamin D₃ nivåer) 490,2 ng•hr/ml. Genomsnittlig maximal serumkoncentration (C_{\max}) för vitamin D₃ var 12,2 ng/ml och mediantid till maximal serumkoncentration (T_{\max}) var 10,6 timmar. Biotillgängligheten för de 5600 IU vitamin D₃ i alendronatsyra/ kolekalciferol är jämförbar med 5600 IU vitamin D₃ som ges separat.

Distribution

Efter absorption går vitamin D₃ ut i blodet som del i kylomikroner. Vitamin D₃ distribueras snabbt främst till levern där det genomgår metabolism till 25-hydroxyvitamin D₃, den form i vilken vitaminet främst lagras. Mindre mängder distribueras till fett- och muskelvävnad där det lagras som vitamin D₃ för senare frisättning ut i cirkulationen. Cirkulerande vitamin D₃ binds till D-vitaminbindande proteiner.

Metabolism

Vitamin D₃ metaboliseras snabbt genom hydroxylering i levern till 25-hydroxyvitamin D₃ och metaboliseras därefter i njuren till 1,25-dihydroxyvitamin D₃, som utgör den biologiskt aktiva formen. Ytterligare hydroxylering sker innan eliminering. En liten procentuell del av vitamin D₃ genomgår glukuronidering före eliminering.

Eliminering

När radioaktivt vitamin D₃ administrerades till friska försökspersoner, var den genomsnittliga urinutsöndringen av radioaktivitet efter 48 timmar 2,4 % och den genomsnittliga fecesutsöndringen av radioaktivitet efter 4 dygn var 4,9 %. I båda fallen, var den utsöndrade radioaktiviteten nästan uteslutande i form av metaboliter av modersubstansen. Medelhalveringstiden för vitamin D₃ i serum efter en peroral dos av alendronatsyra/ kolekalciferol (70 mg/2800 IE) är ungefär 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att alendronat som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättnings 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 njurarna minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion. En något högre ackumulering av alendronat i ben kan därför förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga icke-kliniska studier har utförts med kombinationen alendronat och kolekalciferol.

Alendronat

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på råttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med värkrubning 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.

Kolekalciferol

Reproduktionstoxicitet har setts i djurstudier vid doser betydligt högre än det terapeutiska dosintervallet för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Solrosolja , raffinerad
Butylhydroxitoluen (BHT) -E321
Gelatin
Sackaros
Majsstärkelse
Aluminium Magnesiumsilikat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/ Aluminium (PA/ Al/ PVC - Aluminium) blister förpackade i kartong innehållande: 4x1 (endosförpackning), 4, 12x1 (endosförpackning) eller 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

70 mg/2800 IU: 33646
70 mg/5600 IU: 33647

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.06.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.05.2020