

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat ratiopharm 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 91,37 mg alendronaattinatriumtrihydraattia, mikä vastaa 70 mg:aa alendronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alendronat ratiopharm on tarkoitettu postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon aikuisilla. Se pienentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannostus on yksi 70 mg:n tabletti kerran viikossa.

Jos potilas unohtaa ottaa Alendronat ratiopharm -annoksen, häntä on neuvottava ottamaan unohtunut tabletti seuraavana mahdollisena aamuna, kun hän on huomannut unohduksensa. Samana päivänä ei saa ottaa kahta tablettia, ja lääke on jatkossakin otettava alkuperäisen suunnitelman mukaisesti, yksi tabletti kerran viikossa aina samana, valmiiksi valittuna viikonpäivänä.

Optimaalista bisfosfonaattilääkityksen kesto osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Jokaisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava uudelleen säännöllisin välein alendronaattihoidosta saatavissa olevien hyötyjen ja hoitoon liittyvien, mahdollisten riskien perusteella. Tämä koskee etenkin tilannetta, kun hoito on jatkunut vähintään viiden vuoden ajan.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 35 ml/min. Alendronaatin käyttöä ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min, sillä alendronaatin käytöstä tällaisten potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Pediatriset potilaat

Alendronat ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Alendronat ratiopharm -valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon. Saatavissa oleva tieto alendronihapon käytöstä pediatrisille potilaille on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Suun kautta.

Alendronaatin riittävä imeytyminen

Alendronat ratiopharm on otettava pelkän veden kera vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa, juomaa tai muuta lääkevalmistetta. Muut juomat (myös kivennäisvesi) ja ruuat sekä jotkin lääkkeet todennäköisesti heikentävät alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

Nielemisen helpottaminen ja sen myötä paikallisen sekä ruokatorven ärtymisen/haittavaikutusten riskin pienentäminen (ks. kohta 4.4.)

- Alendronat ratiopharm otetaan aamulla täyden vesilasillisen (vähintään 200 ml) kanssa vasta ylösnousun jälkeen.
- Alendronat ratiopharm -tabletti on nieltävä kokonaisuutena. Suuncluhaavojen riskin takia tablettia ei saa murskata tai pureskella eikä sen saa antaa sulaa suussa.
- Potilas ei saa käydä makuulle ennen kuin Alendronat ratiopharm -tabletin ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia eikä ennen päivän ensimmäistä ruokailua.
- Alendronat ratiopharm -valmistetta ei saa ottaa nukkumaan mennessä eikä aamulla ennen ylösnousua.

Potilaiden tulee saada kalsium- ja D-vitamiinilisä, jos he eivät saa niitä tarpeeksi ruuasta (ks. kohta 4.4).

Alendronat ratiopharm 70 mg:n tablettien käyttöä glukokortikoidien aiheuttaman osteoporoosin hoitoon ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka voivat viivästyttää ruokatorven tyhjenemistä, kuten kurouma tai akalasia.
- Kyvyttömyys istua pystyssä tai seistä vähintään 30 minuutin ajan.
- Hypokalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset ruoansulatuskanavan yläosassa

Alendronaatti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä maha-suolikanavan yläosan limakalvoissa. Koska perussairaus voi pahentua, alendronaatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on jokin aktiivinen maha-suolikanavan yläosan vaiva, kuten dysfagia, ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumia tai äskettäin (edeltävän vuoden aikana) sairastettu olennainen maha-suolikanavan sairaus, kuten peptinen haava, aktiivinen maha-suolikanavan verenvuoto tai muu maha-suolikanavan yläosan leikkaus kuin pylorusplastia (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on tunnettu Barrettin ruokatorvi, lääkärin on tapauskohtaisesti arvioitava alendronaattihoitoon liittyvät hyödyt ja mahdolliset haitat.

Alendronaattia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen ruokatorven reaktioita (joskus vaikeita ja sairaalahoitoa vaativia), kuten esofagiitti, ruokatorven haavauma ja eroosio, josta voi harvoin seurata ruokatorven kurouma. Lääkärin on siksi seurattava potilasta mahdollisen ruokatorvireaktion viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Potilasta on ohjeistettava lopettamaan alendronaatin käyttö ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee ruokatorviärsytyksen oireita, kuten dysfagiaa, nielemiskipua tai retrosternaalista kipua, tai närästystä tai jos närästys pahenee (ks. kohta 4.8).

Ruokatorveen liittyvien vakavien haittavaikutusten riski näyttää olevan tavallista suurempi potilailla, jotka eivät käytä alendronaattia ohjeiden mukaan ja/tai jotka jatkavat alendronaatin käyttöä, vaikka heillä on ilmennyt ruokatorviärsytykseen viittaavia oireita. On hyvin tärkeää, että potilaalle annetaan täydelliset lääkkeenotto-ohjeet ja että potilas ymmärtää ne (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava, että ohjeiden noudattamatta jättäminen voi suurentaa ruokatorvivaivojen riskiä.

Laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei todettu maha- ja pohjukaissuolihaavariskin suurentuneen, mutta harvinaisia tapauksia on ilmoitettu esiintyneen valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Osa tapauksista oli vaikeita ja aiheutti komplikaatioita (ks. kohta 4.8).

Leuan luukuolio

Etupäässä laskimoon annettua bisfosfonaattihoitoa saaneilla syöpäpotilailla on ilmoitettu esiintyneen leukaluun osteonekroosia, joka on yleensä liittynyt hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mm. osteomyeliittiin). Suuri osa näistä potilaista sai myös solunsalpaajahoitoa ja kortikosteroideja. Leukaluun osteonekroosia on ilmoitettu esiintyneen myös osteoporoosipotilailla, jotka ovat käyttäneet suun kautta otettavia bisfosfonaatteja.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa yksittäisen potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- käytetyn bisfosfonaatin voimakkuus (tsoledronihappo on kaikista voimakkain), antoreitti (ks. edellä) ja kumulatiivinen annos
- syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, angiogeneesin estäjät, tupakointi
- aikaisemmat hammassairaudet, huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet ja huonosti sopivat hammasproteesit.

Hammastarkastusta ja tarvittavaa ennaltaehkäisevää hammashoitoa tulee harkita ennen suun kautta otettavan bisfosfonaattihoidon aloittamista, jos potilaan hammastilanne on heikko.

Näiden potilaiden on mahdollisuuksien mukaan vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyi leukaluun osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä potilailla, jotka tarvitsevat hammashoitoa. Hoitosuunnitelma tulee laatia potilaskohtaisesti lääkärin tekemän kliinisen arvioinnin sekä hyötyjen ja riskien arvioinnin perusteella.

Kaikkia potilaita on kehotettava huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta bisfosfonaattihoidon ajan sekä käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja raportoimaan kaikkia suuhun liittyviä oireita, kuten hampaiden liikkumista, hammassärkyä tai turvotusta.

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 liikuntaelimestön kipu

Bisfosfonaatteja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen luu-, nivel- ja/tai lihaskipua. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai toimintakykyä haittaavia (ks. kohta 4.8). Oireiden alkamiseen kuluva aika vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisen jälkeen. Suurimmalla osalla potilaista oireet lievittyivät, kun hoito lopetettiin. Osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun sama lääkitys aloitettiin uudelleen tai kun heille annettiin jotakin toista bisfosfonaattia.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanterisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti sellaisilla potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa 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, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin röntgenkuivissa rasisuurmurtumia, ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa 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 arvioinnin 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 epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Alendronaatin käyttöä ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 4.2).

Luu- ja kivennäisaineenvaihdunta

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

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Myös muita mineraaliaineenvaihdunnan häiriöitä (kuten D-vitamiinin puutosta ja hypoparatyreoosia) on hoidettava tehokkaasti ennen Alendronat ratiopharm -hoidon aloittamista. Näissä tiloissa potilaan seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja potilasta on tarkkailtava hypokalsemian oireiden varalta Alendronat ratiopharm -hoidon aikana.

Koska alendronaatti edistää luun mineralisaatiota, seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuus voi pienentyä. Näin etenkin potilailla, jotka käyttävät glukokortikoideja ja joilla kalsiumin imeytyminen voi olla heikentynyt normaalista. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä eivätkä aiheuta oireita. Harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen oireista hypokalsemiaa, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa ja jota on usein esiintynyt altistavien tekijöiden (esim. hypoparatyreoosin, D-vitamiinin puutoksen ja kalsiumin imeytymishäiriön) yhteydessä.

Siksi on erityisen tärkeää, että glukokortikoideja käyttävät potilaat saavat varmasti tarpeeksi kalsiumia ja D-vitamiinia.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Apuaineet

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos tämä lääke otetaan samanaikaisesti ruuan, juoman (myös kivennäisveden), kalsiumlisän, antasidin tai eräiden suun kautta otettavien lääkkeiden kanssa, on todennäköistä, että nämä vaikuttavat alendronaatin imeytymiseen. Siksi potilaan on odotettava alendronaattitabletin ottamisen jälkeen vähintään 30 minuuttia ennen muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muita kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole odotettavissa. Jotkut kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat estrogeenia (emättimeen, ihon läpi tai suun kautta) samanaikaisesti alendronaatin kanssa. Näiden samanaikaiseen käyttöön ei havaittu liittyvän haittavaikutuksia.

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy riski ruoansulatuskanavan ärsytykselle, on tällaisten lääkkeiden ja alendronaatin samanaikaisessa käytössä syytä varovaisuuteen.

Vaikka varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty kliinisissä tutkimuksissa, alendronaattia on käytetty samanaikaisesti usean eri tavanomaisen reseptilääkkeen kanssa, eikä näyttöä kliinisesti haitallisista yhteisvaikutuksista ole havaittu.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Alendronaatin antamisesta raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoja. Elänkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Alendronaatin antaminen tiineille rotille aiheutti hypokalsemiaan liittyviä synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Alendronat ratiopharm -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö alendronaatti/metaboliitit äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Alendronat ratiopharm -valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

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 hedelmöitymiseen kuluneen ajan, käytetyn bisfosfonaatin ja antoreitin (laskimoon vs. suun kautta), vaikutusta riskiin ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alendronat ratiopharm -valmisteella ei ole suoraa haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilailla saattaa ilmetä tiettyjä haittavaikutuksia (esim. hämärtynyt näkö, huimaus ja vaikea luu-, lihas- tai nivelkipu (ks. kohta 4.8)), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui vaihdevuodet ohittaneita, osteoporoosia sairastavia naisia, alendronaatin kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen, kun annostus oli 70 mg kerran viikossa (n = 519) tai 10 mg alendronaattia/vrk (n = 370).

Kahdessa asetelmaltaan käytännöllisesti katsoen samanlaisessa, vaihdevuodet ohittaneita naisia koskeneessa, kolme vuotta kestäneessä tutkimuksessa (10 mg alendronaattia n = 196, lumelääkettä n = 397) alendronaatin 10 mg:n vuorokausiannoksen kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin lumelääkkeen.

Seuraavassa taulukossa on esitetty ne haittakokemukset, jotka tutkijoiden mukaan johtuivat mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeestä ja joiden esiintymistiheys oli $\geq 1\%$ jommassakummassa hoitoryhmässä vuoden kestäneessä tutkimuksessa, tai joita esiintyi $\geq 1\%$:lla alendronaattia 10 mg/vrk saaneista potilaista ja joiden esiintymistiheys oli suurempi kuin lumelääkeryhmässä kolme vuotta kestäneissä tutkimuksissa.

	<i>Vuoden tutkimus</i>		<i>Kolmen vuoden tutkimus</i>	
	<i>Alendronaatti 70 mg 1 tabletti/viikko (n = 519) %</i>	<i>Alendronaatti 10 mg 1 tabletti/vrk (n = 370) %</i>	<i>Alendronaatti 10 mg 1 tabletti/vrk (n = 196) %</i>	<i>Lumelääke (n = 397) %</i>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
vatsakipu	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
gastroesofageaalinen refluksi	1,9	2,4	2,0	4,3
pahoinvointi	1,9	2,4	3,6	4,0
vatsan pingotus	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
dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
ilmavaivat	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritti	0,2	1,1	0,5	1,3
mahahaava	0,0	1,1	0,0	0,0
ruokatorven haavauma	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Luusto ja lihakset</i>				
muskuloskeetaalinen kipu (luu-, lihas- tai nivelkipu)	2,9	3,2	4,1	2,5
lihaskouristukset	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Hermosto</i>				
päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Haittavaikutustaulukko

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeen:

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 ($< 1/10\ 000$), sisältäen yksittäistapaukset.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	<i>Haittavaikutus</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Harvinainen	yliherkkyysoireet, kuten urtikaria ja angioedeema
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Harvinainen	oireinen hypokalsemia, usein tälle tilalle altistavien muiden tekijöiden yhteydessä [§]
<i>Hermosto</i>	Yleinen	päänsärky, huimaus [†]
	Melko harvinainen	dysgeusia [†]
<i>Silmät</i>	Melko harvinainen	silmätulehdus (uveiitti, skleriitti tai episkleriitti)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Yleinen	pyörrytys [†]
	Hyvin harvinainen	korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	vatsakivut, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavauma*, dysfagia*, vatsan pingottuneisuus, gastroesofageaalinen refluksi
	Melko harvinainen	pahoinvointi, oksentelu, gastritti,

		esofagiitti*, ruokatorven eroosioauriot*, verta ulosteissa †
	Harvinainen	ruokatorven kuroumat*, suunielun haavaumat*, verenvuodot ruoansulatuskanavan ylemmissä osissa (puhkeamat, haavaumat, verenvuodot) [§]
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	kaljuuntuminen †, kutina †
	Melko harvinainen	ihottuma, eryteema
	Harvinainen	ihottumat valoherkkyyden kera; vakavat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ‡
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	muskuloskeetaaliset (joskus vaikeatkin) kivut (luusto, lihakset tai nivelet) †§
	Yleinen	nivelturvotus†
	Harvinainen	leuan osteonekroosi ‡§, epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	astenia †, perifeerinen turvotus †
	Melko harvinainen	akuuttivaiheen vasteen kaltaiset ohimenevät oireet (lihaskivut, huonovointisuus ja harvoin kuume), joita esiintyy etenkin hoidon alkuvaiheessa †

[§] Ks. kohta 4.4

[†] Kliinisissä tutkimuksissa näiden haittavaikutusten esiintyvyydet olivat lääke- ja lumelääkeryhmissä samat

* Ks. kohdat 4.2 ja 4.4

[‡] Tätä haittavaikutusta on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutuksen esiintyvyyden luokitus ”harvinainen” perustuu olennaisista kliinisistä tutkimuksista peräisin oleviin tietoihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Suun kautta otettu yliannostus voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja maha-suolikanavan yläosan haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, närästystä, esofagiittia, gastriittia tai haavaumia.

Hoito

Alendronaattiyliannostusta koskevia erityisohjeita ei ole saatavilla. Potilaalle tulee antaa maitoa tai antasideja alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorviärsytysriskin vuoksi potilasta ei saa oksennuttaa ja potilaan on pysyttävä täysin pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, Bisfosfonaatit
ATC-koodi: M05BA04

Vaikutusmekanismi

Alendronat ratiopharmin vaikuttava aine alendronaattinatriumtrihydraatti on bisfosfonaatti, joka estää osteoklastien aikaansaamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen. Prekliinisissä tutkimuksissa alendronaatin on osoitettu hakeutuvan ensisijaisesti aktiivisiin resorptiokohtiin. Osteoklastien toiminta estyy, mutta se ei vaikuta osteoklastien muodostumiseen ja kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostuva luu on normaalia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito

Osteoporoosin määritelmä on selkärangan tai lonkan luuntiheys (BMD)

2,5 keskihajontayksikköä alle normaalin nuoren väestön keskiarvon tai luuden hauras tumisesta johtuva murtuma riippumatta luuntiheydestä.

Vaihdevuodet ohittaneita, osteoporoosia sairastavia naisia koskeneessa yksivuotisessa monikeskustutkimuksessa osoitettiin kerran viikossa 70 mg:n annoksina otettavien alendronaattitablettien (n = 519) ja 10 mg:n vuorokausiannoksina otettavien alendronaattitablettien (n = 370) hoidollinen ekvivalenssi. Vuoden hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys oli suurentunut lähtötilanteeseen verrattuna 5,1 % ka. (95 % CI: 4,8; 5,4 %) ryhmässä, joka otti 70 mg alendronaattia kerran viikossa, ja 5,4 % (95 % CI: 5,0; 5,8 %) ryhmässä, joka otti 10 mg alendronaattia vuorokaudessa. Ryhmässä, joka otti 70 mg alendronaattia kerran viikossa, reisiluun kaulan luuntiheys suureni 2,3 % ka. ja koko lonkan luuntiheys 2,9 % ka. Ryhmässä, joka otti 10 mg alendronaattia vuorokaudessa, reisiluun kaulan luuntiheys suureni 2,9 % ka. ja koko lonkan luuntiheys suureni 3,1 % ka. Hoitoryhmät olivat samankaltaiset myös muiden luustokohtien luuntiheyden suurentumisen suhteen.

Alendronaatin vaikutusta luuntiheyteen ja murtumien ilmaantuvuuteen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla selvitettiin kahdessa asetelmaltaan samanlaisessa alustavassa tehokkuustutkimuksessa (n = 994) ja FIT-tutkimuksessa (*Fracture Intervention Trial*, n = 6 459).

Alustavissa tehokkuustutkimuksissa luuntiheys suureni 8,8 % selkärangassa, 5,9 % reisiluun kaulassa ja 7,8 % trokantterissa kolmen vuoden hoidon aikana potilailla, jotka saivat 10 mg alendronaattia vuorokaudessa, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Myös koko luuston tiheys suureni merkittävästi. Alendronaattiryhmässä niiden potilaiden osuus, jotka saivat yhden tai useamman nikamamurtuman, pieneni 48 % (alendronaatti 3,2 %, lumelääke 6,2 %). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkoseurannassa selkärangan ja trokantterin luuntiheys suureni edelleen. Reisiluun kaulan luuntiheys ja koko luuston tiheys säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus koostui kahdesta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joissa potilaat saivat alendronaattia päivittäin (aluksi 5 mg/vrk kahden vuoden ajan ja sitten 10 mg/vrk vielä yhden tai kahden vuoden ajan).

- FIT 1: Kolmivuotiseen tutkimukseen osallistui 2 027 potilasta, joilla oli vähintään yksi nikamamurtuma (nikamaluhistuma). Tässä tutkimuksessa päivittäin käytetty alendronaatti

pienensi vähintään yhden uuden nikamamurtuman ilmaantuvuutta 47 % (alendronaatti 7,9 %, lumelääke 15,0 %). Lisäksi lonkkamurtumien ilmaantuvuus väheni tilastollisesti merkitsevästi (alendronaatti 1,1 %, lumelääke 2,2 %, vähenemä 51 %).

- FIT 2: Nelivuotiseen tutkimukseen osallistui 4 432 potilasta, joiden luumassa oli pienentynyt mutta joilla ei ollut nikamamurtumia ennen tutkimuksen alkua. Tässä tutkimuksessa osteoporoosia sairastavien naisten alaryhmän (37 % koko tutkimuspopulaatiosta, jolla oli edellä mainitun määritelmän mukainen osteoporoosi) analyysissa todettiin merkitsevä ero lonkkamurtumien ilmaantuvuudessa (alendronaatti 1,0 %, lumelääke 2,2 %, vähenemä 56 %) ja vähintään yhden nikamamurtuman ilmaantuvuudessa (alendronaatti 2,9 %, lumelääke 5,8 %, vähenemä 50 %).

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

Natriumalendronaatin käyttöä on tutkittu pienellä määrällä alle 18-vuotiaita, osteogenesis imperfectaa sairastavia potilaita. Tulokset ovat riittämättömät tukemaan natriumalendronaatin käyttöä osteogenesis imperfectaa sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Verrattuna laskimoon annettuun vertailuannokseen alendronaatin biologisen hyötyosuuden keskiarvo oli naisilla 0,64 %, kun sitä annettiin 5–70 mg suun kautta yön yli kestäneen paaston jälkeen, kaksi tuntia ennen standardoitua aamiaista. Kun alendronaatti annettiin tunti tai puoli tuntia ennen standardoitua aamiaista, biologinen hyötyosuus pieneni arviolta 0,46 ja 0,39 prosenttiin.

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

Biologinen hyötyosuus oli merkityksettömän pieni, kun alendronaatti otettiin samanaikaisesti standardoidun aamiaisen kanssa tai enintään kaksi tuntia sen jälkeen. Alendronaatin ottaminen kahvin tai appelsiinimehun kanssa pienensi biologista hyötyosuutta noin 60 %.

Terveillä vapaaehtoisilla suun kautta otettu prednisoni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta suun kautta otetun alendronaatin biologisessa hyötyosuudessa (joka suureni keskimäärin 20–44 %).

Jakautuminen

Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan laskimoon annettu alendronaattiannos 1 mg/kg jakautuu aluksi pehmytkudoksiin ja niistä nopeasti edelleen luukudokseen tai poistuu elimistöstä virtsan mukana. Ihmisellä alendronaatin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on vähintään 28 litraa, kun luukudosta ei oteta huomioon. Suun kautta otetun hoitoannoksen jälkeen lääkeaineen pitoisuus plasmassa on alle analyttisen havaintorajan (< 5 ng/ml). Ihmisellä noin 78 % alendronaattista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Laskimoon annetun [^{14}C]-alendronaatin kerta-annoksen radioaktiivisuudesta noin 50 % poistui elimistöstä virtsan mukana 72 tunnin kuluessa, ja ulosteessa todettiin joko vain vähän tai ei lainkaan

radioaktiivisuutta. Laskimoon annetun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen alendronaatin munuaispuhdistuma oli 71 ml/min ja kokonaispuhdistuma oli enintään 200 ml/min. Laskimoon annetun alendronaatin pitoisuus plasmassa pieneni yli 95 % kuuden tunnin kuluessa lääkkeenannosta. Terminaalisen puoliintumisajan arvioidaan olevan ihmisellä yli 10 vuotta, mikä kuvastaa alendronaatin vapautumista luukudoksesta. Rotilla alendronaatti ei erity munuaisten happaman eikä emäksisen kuljetusjärjestelmän kautta, joten sen ei oleteta ihmisellä vaikuttavan muiden lääkeaineiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliinisten tutkimusten mukaan se osa lääkeaineesta, joka ei kerry luukudokseen, poistuu nopeasti elimistöstä virtsan mukana. Kun eläimille annettiin pitkäaikaisesti laskimoon kumulatiivisia alendronaattiannoksia (enintään 35 mg/kg), ei havaittu merkkejä luukudoksen kyllästymisestä. Vaikka kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, on todennäköistä, että eläinten tavoin myös ihmisellä alendronaatin eliminaatio munuaisten kautta voi olla pienentynyt, jos munuaistoiminta on heikentynyt. Siksi alendronaattia voidaan olettaa kertyvän luukudokseen jonkin verran enemmän potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa tiineydenaikaisen alendronaattihoidon yhteydessä havaittiin hypokalsemiaan liittyviä synnytyshäiriöitä. Kun rotille annettiin suuria alendronaattiannoksia, epätäydellisen luutumisen ilmaantuvuus suureni sikiöillä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa
kolloidinen, vedetön piidioksidi
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste:

hypromelloosi
makrogoli 6000,
titaanidioksidi (E 171)
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 2, 4, 8, 12 tai 40 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, D-89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25089

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.2.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.8.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat ratiopharm 70 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 91,37 mg alendronatnatriumtrihydrat, vilket motsvarar 70 mg alendronsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alendronat ratiopharm är indicerat för behandling av postmenopausal osteoporos hos vuxna. Det minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett à 70 mg en gång i veckan.

Patienterna bör instrueras att om de glömmer en dos Alendronat ratiopharm 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.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-riskbedömning av alendronatbehandlingen individuellt för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Äldre personer

I kliniska studier observerades inga åldersrelaterade skillnader med avseende på effekt- eller säkerhetsprofilerna för alendronat. Därför är ingen dosjustering nödvändig för äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med kreatininclearance på mer än 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom adekvat erfarenhet saknas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Alendronat ratiopharm för barn under 18 år har inte fastställts. Detta läkemedel ska inte användas hos barn under 18 år. Tillgänglig information för alendronatsyra i den pediatrika populationen finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

Oral användning.

Att uppnå ett tillräckligt upptag av alendronat

Alendronat ratiopharm ska tas tillsammans med enbart vanligt vatten minst 30 minuter före dagens första måltid, dryck eller andra läkemedel. Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

Hur underlätta nedsväljningen och på så vis minska risken för irritation/biverkningar lokalt och i esofagus (se avsnitt 4.4)

- Alendronat ratiopharm ska tas på morgonen, direkt då man stigit upp ur sängen, samt tillsammans med ett helt glas vatten (minst 200 ml).
- Alendronat ratiopharm tablett ska sväljas hel. På grund av risken för sår i munhåla eller svalg, får tablett inte krossas eller tuggas och inte heller smälta i munnen.
- Patienten får inte lägga sig ner innan 30 minuter förflutit efter att hen tagit Alendronat ratiopharm och inte förrän efter dagens första måltid.
- Alendronat ratiopharm får inte tas vid läggdags och inte innan man stigit upp på morgonen.

Patienten ska ges tillskott med kalcium och vitamin D, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4).

Alendronat ratiopharm 70 mg tabletter har inte undersökts vid behandling av glukokortikoidinducerad osteoporos.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Esofagusavvikelse och andra faktorer som kan fördröja esofagustömningen, såsom strikturer eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Övre gastrointestinala biverkningar

Alendronat kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av magtarmkanalen. Eftersom det finns en risk för försämring av den underliggande sjukdomen, ska försiktighet iakttas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre delen av magtarmkanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom, såsom peptiskt sår, aktiv gastrointestinal blödning eller andra kirurgiska ingrepp i den övre delen av magtarmkanalen än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus, bör forskrivare basera beslutet om alendronatbehandling på en individuell nytta/risk bedömning.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård har krävts) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter under behandling med alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symptom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras om att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symptom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta, 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 som fortsätter att ta alendronat efter det att de fått symptom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsinstruktioner ges till, och förstås av, patienten (se avsnitt 4.2). Patienterna bör informeras om att risken för esofagusproblem kan öka om de inte följer dessa instruktioner.

Trots att ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier, har det efter godkännandet rapporterats om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några svåra och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

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

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

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

En tandundersökning och lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med orala bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter i mån av möjlighet undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att en utsättning av bisfosfonatbehandlingen skulle minska risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen ska göras upp individuellt och i enlighet med läkarens kliniska utvärdering samt på basen av en risk-nyttabedömning.

Vid bisfosfonatbehandling ska alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera alla eventuella orala symtom, såsom dental rörlighet, smärta eller svullnad.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer, såsom infektion eller trauma. En möjlig osteonekros i 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 muskelvärk har rapporterats hos patienter som använt bisfosfonater. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktion har dessa symtom i sällsynta fall varit svåra och/eller hämmat funktionsförmågan (det dagliga livet) (se avsnitt 4.8). Tiden till att symtomen uppstod varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. Efter avbruten behandling lindrades symtomen hos de flesta patienterna. Hos vissa patienter återkom symtomen då samma läkemedel eller en annan bisfosfonat sattes in igen.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats med bisfosfonater under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Dessa frakturer inträffar vanligen efter minimalt eller inget trauma, och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologiska fynd som påminner om stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. En fördröjd läkning av dessa frakturer har också rapporterats. En utsättning av bisfosfonatbehandlingen hos patienter med

misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell risk-nyttabedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera alla eventuella fall av smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symtom bör utredas för eventuell inkomplett femurfraktur.

Nedsatt njurfunktion

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

Benvävnad och mineralisering

Andra möjliga orsaker till osteoporos utöver östrogenbrist och åldrande bör beaktas.

Eventuell hypokalcemi måste åtgärdas innan en behandling med alendronat inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan Alendronat ratiopharm sätts in. Hos patienter med dessa tillstånd bör serumkalcium och symtom på hypokalcemi kontrolleras under en behandling med Alendronat ratiopharm.

På grund av alendronats positiva effekt på ökningen av benmineraliseringen kan minskningar i S-kalcium och S-fosfat uppstå. Dessa förekommer särskilt hos patienter som behandlas med glukokortikoider och hos vilka upptaget av kalcium kan vara sämre än normalt, och minskningarna är oftast lindriga och asymtomatiska. I sällsynta fall har dock symtomatisk hypokalcemi, som i en del fall varit svår och ofta uppträtt hos patienter med predisponerande tillstånd (t.ex. hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och kalciummalabsorption), rapporterats.

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

I samband med uppföljningen efter marknadsintroduktionen har allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, rapporterats i sällsynta fall.

Hjälpämnen

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Då NSAID-användning associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iaktas vid samtidig användning med alendronat.

Specifika interaktionsstudier har inte utförts i kliniska studier, men alendronat har använts samtidigt med en mängd andra vanligen förskrivna läkemedel utan belägg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3).

Alendronat ratiopharm ska inte användas under graviditet.

Amning

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

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

Alendronat ratiopharm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan få vissa biverkningar (t.ex. dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledvärk (se avsnitt 4.8)) som kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

De biverkningar som av provarna rapporterades som möjligen, troligen eller definitivt relaterade till läkemedlet presenteras i nedanstående tabell om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien eller hos $> 1\%$ av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg per dag då incidensen var högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

	<i>Ettårsstudien</i>		<i>Treårsstudierna</i>	
	<i>Alendronat 70 mg 1 tablett/vecka (n = 519) %</i>	<i>Alendronat 10 mg 1 tablett/dag (n = 370) %</i>	<i>Alendronat 10 mg 1 tablett/dag (n = 196) %</i>	<i>Placebo (n = 397) %</i>
<i>Magtarmkanalen</i>				
Buksmärtor	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
Gastroesofageal reflux	1,9	2,4	2,0	4,3
Illamående	1,9	2,4	3,6	4,0
Bukspänning	1,0	1,4	1,0	0,8
Förstoppning	0,8	1,6	3,1	1,8

Diarré	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagi	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulens	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrit	0,2	1,1	0,5	1,3
Magsår	0,0	1,1	0,0	0,0
Esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletala systemet</i>				
Muskuloskeletal smärta (ben-, muskel- eller ledsmärta)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabell över biverkningar

Dessutom har följande biverkningar rapporterats i kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion:

Frekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enstaka fall.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria och angioödem
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	symtomatisk hypokalcemi, i allmänhet i samband med predisponerande faktorer [§]
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	huvudvärk, yrsel [†]
	Mindre vanliga	dysgeusi [†]
<i>Ögon</i>	Mindre vanliga	ögoninflammation (uveit, sklerit eller episklerit)
<i>Öron och balansorgan</i>	Vanliga	vertigo [†]
	Mycket sällsynta	osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, gastroesofageal reflux
	Mindre vanliga	illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosion*, melena [†]
	Sällsynta	esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforationer, sår, blödningar) [§]
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	alopeci [†] , klåda [†]
	Mindre vanliga	hudutslag, erytem
	Sällsynta	hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [‡]

Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta (i ben, muskler eller leder) vilken ibland kan vara svår ^{†§}
	Vanliga	ledsvullnad [†]
	Sällsynta	osteonekros i käken ^{‡§} , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (klassbiverkning för bisfosfonater)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	asteni [†] , perifert ödem [†]
	Mindre vanliga	övergående symtom som påminner om en akutfasreaktion (myalgi, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber), vanligtvis i samband med behandlingsstart. [†]
<p>§ Se avsnitt 4.4 [†] Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i den aktiva läkemedelsgruppen respektive placebogruppen. * Se avsnitt 4.2 och 4.4 [‡] 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

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala biverkningar, såsom magbesvär, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus kan uppstå vid peroral överdos.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Alendronat ratiopharm, alendronatnatriumtrihydrat, är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildningen. Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker.

Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

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

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 basvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1 % (95 % CI: 4,8 - 5,4 %) i gruppen som fick 70 mg alendronat en gång i veckan och 5,4 % (95 % CI: 5,0 - 5,8 %) i gruppen som fick 10 mg alendronat dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen som fick 10 mg dagligen var 2,3 % och 2,9 % vid lårbenshalsen samt 2,9 % och 3,1 % över hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökad bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n = 994) samt i den s.k. *Fracture Intervention Trial*-studien (FIT: n = 6 459).

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

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade minst en kot(kompressions)fraktur före studiens start. I den här studien reducerade alendronat som doserades dagligen incidensen av minst 1 ny kotfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % jämfört med placebo 15,0 %). Dessutom, konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1 % för alendronat, jämfört med 2,2 % för placebo; en reduktion med 51 %).
- FIT 2: En fyraårsstudie med 4 432 patienter vilka hade låg benmassa men som 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) i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0 % jämfört med placebo 2,2 %; en reduktion med 56 %) och i incidensen av minst 1 kotfraktur (alendronat 2,9 % jämfört med placebo 5,8 %; en reduktion med 50 %).

Laboratoriefynd

I kliniska studier konstaterades en asymtomatisk, lindrig och reversibel minskning av kalciumhalten i serum hos cirka 18 % av patienterna, och en minskning av fosfathalten i serum hos cirka 10 % av patienterna som fick 10 mg alendronat dagligen. Motsvarande förändringar sågs hos 12 % respektive 3 % av de patienter som fick placebo. En sänkning av kalciumhalten till mindre än 2,0 mmol/l (8 mg/dl) och av fosfathalten till 0,65 mmol/l (2,0 mg/dl) eller mindre förekom dock lika ofta i bägge grupperna.

Pediatrisk population

Natriumalendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 år med *osteogenesis imperfecta*. Resultaten är inte tillräckliga för att stödja användning av natriumalendronat för behandling av barn med *osteogenesis imperfecta*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos, var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64 % vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten minskade till uppskattningsvis 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 dagens första måltiden eller dryck.

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 frivilliga försökspersoner gav inte peroralt prednison (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt meningsfull förändring av den perorala biotillgängligheten av alendronat (en medelökning från 20 % till 44 %).

Distribution

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

Biotransformation

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

Eliminering

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

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att den andel av den aktiva substansen som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättning av upptaget i ben ses efter kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser på upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig, är det troligt att, precis som hos djur, eliminationen av alendronat via njurarna kommer att minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför kan en något högre ackumulering av alendronat i ben förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 dystoki under partus, vilket relaterades

till hypokalcemi. Studier där råttor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
kolloidal, vattenfri kiseldioxid
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat.

Filmdragering:

hypromellos
makrogol 6000
titandioxid (E 171)
talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna levereras i blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC/aluminium med 2, 4, 8, 12 eller 40 filmdragerade tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, D-89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25089

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.2.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 5.8.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.8.2023