

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat Sandoz 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 70 mg alendronihappoa (natriumalendronaattitrihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”ALN 70”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito.  
Alendronaatti vähentää nikama- ja lonkkamurtumien vaaraa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.  
Suositeltu annos on yksi tabletti (70 mg) kerran viikossa.

*Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen:*

Alendronat Sandoz -tabletti on otettava välittömästi heräämisen ja vuoteesta nousun jälkeen tyhjiin mahaan tavallisen juomaveden kanssa, vähintään puoli tuntia ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman tai muun lääkevalmisteen nauttimista. Muut juomat (myös kivennäisvesi), ruoka ja jotkut lääkevalmisteet voivat heikentää alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

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

- Alendronat Sandoz -tabletti otetaan täyden vesilasillisen kanssa (vähintään 200 ml) aamuisin vuoteesta nousun jälkeen.
- Alendronat Sandoz -tabletit on nieltävä kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella tai imeskellä eikä niiden saa antaa liueta suussa, koska ne voivat aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen päivän ensimmäistä ruokailua, joka saa tapahtua aikaisintaan puolen tunnin kuluttua tabletin ottamisesta.
- Potilas ei saa asettua makuulle ennen kuin Alendronat Sandoz -tabletten ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia.
- Alendronat Sandoz -tabletteja ei saa ottaa nukkumaan mentäessä tai aamulla ennen vuoteesta nousemista.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen

ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

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

#### *Vanhuksset:*

Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut alendronaatin tehoon tai turvallisuuteen. Annostusta ei siis tarvitse pienentää vanhuksia hoidettaessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annostusta ei tarvitse pienentää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden glomerulusfiltraatio (GFR) on > 35 ml/minuutissa. Alendronat Sandoz -tabletteja ei suositella potilaille, joiden glomerulusfiltraatio on < 35 ml/minuutissa, koska käyttökokemukset puuttuvat.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Annostusta ei tarvitse muuttaa.

#### *Lapset (alle 18-vuotiaat):*

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

Alendronat Sandoz -valmistetta ei ole tutkittu glukokortikoidien aiheuttaman osteoporoosin hoidossa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka heikentävät ruokatorven tyhjenemistä, esim. striktuurat tai akalasia.
- Kykenemättömyys seistä tai istua vähintään puolen tunnin ajan.
- Yliherkkyys alendronaatille tai valmisteen apuaineelle.
- Hypokalsemia.

Katso kohta 4.4.

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

Alendronaatti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä ruoansulatuskanavan yläosan limakalvoissa. Potilailla, joilla on aktiivinen maha-suolikanavan yläosan sairaus, kuten nielemishäiriö, ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai ulcustauti ja potilailla, joilla on ollut vaikea ruoansulatuskanavan sairaus viimeksi kuluneen vuoden aikana, kuten mahahaava, aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto tai ylempään ruoansulatuskanavan leikkaus mahaportin laajennusleikkausta lukuun ottamatta, alendronaatin käytössä on oltava varovainen, koska alendronaatti voi pahentaa näitä aiemmin todettuja sairauksia (ks. kohta 4.3). Lääkettä määrättäessä tulee potilaskohtaisesti harkita alendronaatin hyödyt ja mahdolliset riskit hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan Barrettin ruokatorvi.

Alendronaattihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin ruokatorveen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten ruokatorvitulehduksia, ruokatorven haavaumia ja ruokatorven syöpymää, joista harvoin seurasi ruokatorven striktuura. Osalla potilaista nämä vaikutukset olivat vaikeita ja vaativat sairaalahoitoa. Tämän vuoksi lääkärin on kiinnitettävä huomiota ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten merkkeihin ja oireisiin. Potilasta on neuvottava lopettamaan alendronaattihoito ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee ruokatorven ärsytyksen oireita, kuten nielemishäiriöitä, nielemiskipua, kipua rintalastan takana tai uudentyyppistä tai voimistunutta närästystä.

Vaikeiden ruokatorveen kohdistuvien haittavaikutusten riski näyttää olevan suurempi niillä potilailla, jotka eivät käytä alendronaattia ohjeen mukaisesti ja/tai jatkavat alendronaatin käyttämistä sen jälkeen, kun heille on kehittynyt ruokatorven ärsytykseen viittaavia oireita. On erittäin tärkeää, että potilaille annetaan täydelliset ohjeet siitä miten lääke tulee ottaa ja että he myös ymmärtävät ne täysin (ks. kohta 4.2). Potilaille on kerrottava, että ruokatorveen kohdistuvien haittojen riski on suurempi, jos näitä ohjeita ei noudateta.

Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on harvinaisena ilmoitettu maha- ja pohjukaissuolihaavataapauksia, vaikka laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu riskin suurenemista. Osa näistä tapauksista oli vaikeita ja niihin liittyi komplikaatioita.

Leuan osteonekroosia, joka tavallisesti liittyy hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infekioon (mukaan lukien osteomyeliitti) on ilmoitettu esiintyneen syöpäpotilailla, joiden hoito-ohjelmaan kuuluu pääasiassa laskimoon annettuja bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leuan osteonekroosia on ilmoitettu myös suun kautta annettavia bisfosfonaatteja saaneilla osteoporoosipotilailla.

Hampaiden tarkastusta ja asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa on harkittava ennen bisfosfonaattihoidon potilailla, joilla on muita samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia).

Hoidon aikana näiden potilaiden on vältettävä invasiivisia hampaiden hoitotoimenpiteitä, jos mahdollista. Jos potilaalle on kehittynyt leuan luukuolio bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia saattaa pahentaa hänen tilaansa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan luukuolioriskiä potilailla, joiden tila vaatii hammashoitoa. Hoitavan lääkärin tekemän kliinisen arvion tulee ohjata kunkin potilaan hoitosuunnitelmaa, ja tämän tulee perustua yksilöllisten riskien ja hyötyjen arviointiin.

Bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen luusto-, nivel- ja/tai lihaskipua. Lääkevalmisteiden markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeita ja/tai toimintakykyä haittaavia (ks. kohta 4.8). Oireiden ilmaantumista edeltävä aika vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko samalla tai toisella bisfosfonaattivalmisteella.

Jos potilas unohtaa ottaa yhden Alendronat Sandoz -tabletin, häntä on neuvottava ottamaan yksi tabletti seuraavana aamuna sen jälkeen, kun hän on huomannut asian. Kahta tablettia ei saa ottaa samana päivänä, vaan hoitoa jatketaan alkuperäisen annostusohjeen mukaan ottamalla yksi tabletti kerran viikossa valittuna päivänä..

Alendronaattia ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden glomerulusfiltraatio (GFR) on < 35 ml/minuutissa (ks. kohta 4.2).

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

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt (esim. D-vitamiinin puutos ja lisäkilpirauhasen vajaatoiminta) on myös hoidettava tehokkaasti ennen alendronaattihoidon aloittamista. Potilailla, joilla tällaisia häiriöitä esiintyy, seerumin kalsiumpitoisuutta ja hypokalsemian oireita on seurattava alendronaattihoidon aikana.

Koska alendronaattilla on luiden mineraalitiheyttä lisäävä vaikutus, seerumin kalsiumin ja fosfaatin määrät voivat vähentyä. Tämä on yleensä vähäistä ja oireetonta. Oireista hypokalsemiaa on kuitenkin raportoitu harvoin. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja ilmenneet potilailla, joilla on ollut muita altistavia tekijöitä (esim. lisäkilpirauhasen vajaatoiminta, D-vitamiinin puutos tai kalsiumin

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

#### *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 rasisuurmurtumia 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 keskeyttämissäätöksen 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.

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

On todennäköistä, että ruoka ja juomat (myös kivennäisvesi), kalsiumlisät, antasidit sekä tietyt muut suun kautta otettavat lääkkeet vaikuttavat alendronaatin imeytymiseen, mikäli ne otetaan samanaikaisesti alendronaatin kanssa. Tämän vuoksi potilaiden on odotettava vähintään puoli tuntia alendronaatin ottamisen jälkeen ennen muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista (ks. kohta 4.2).

Muita kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän. Kliinisissä tutkimuksissa jotkut potilaat saivat estrogeenia (emättimen, ihon tai suun kautta) alendronaattihoidon aikana. Mitään yhteiskäytöstä aiheutuvia haittavaikutuksia ei todettu.

Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, alendronaattia on käytetty kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti useiden yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa eikä kliinisiä yhteisvaikutuksia ole havaittu.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### *Käyttö raskauden aikana:*

Alendronaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa alendronaatin todettiin korkeina annoksina vaikuttavan sikiön luunmuodostukseen. Tiineille rotille annettu alendronaatti aiheutti hypokalsemiaan liittyviä synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Käyttöaiheen mukaisesti alendronaattia ei saa käyttää raskauden aikana.

##### *Käyttö imetyksen aikana:*

Ei tiedetä, erittyykö alendronaatti rintamaitoon ihmisillä. Käyttöaiheen mukaisesti imettävät äidit eivät saa käyttää alendronaattia.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Alendronaatin vaikutusta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita ei ole tutkittu.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Osteoporoosia sairastavilla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla tehdyssä vuoden mittaisessa tutkimuksessa alendronaatin kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen annostuksilla 70 mg kerran viikossa (n=519) ja 10 mg vuorokaudessa (n=370).

Kahdessa asetelmaltaan melkein samanlaisessa vaihevuodet ohittaneille naisille tehdyssä kolmen vuoden mittaisessa tutkimuksessa (alendronaatti 10 mg: n=196; lumelääke: n=397) alendronaatin turvallisuus 10 mg kerran päivässä annosteltuna oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeen turvallisuus.

Tutkijan arvion perusteella tutkimuslääkkeeseen mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti liittyvät haittavaikutukset on sisällytetty alla olevaan taulukkoon, jos niiden esiintyvyys oli  $\geq 1\%$  jossakin vuoden mittaisen tutkimuksen hoitoryhmässä tai jos niiden esiintyvyys oli yhdessä kolmen vuoden mittaisista tutkimuksista  $\geq 1\%$  alendronaattia 10 mg:n päiväannostuksella saaneilla potilailla ja suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai kliinisessä käytössä valmisteen markkinoilletulon jälkeen:

	<i>Vuoden mittainen tutkimus</i>		<i>Kolmen vuoden mittainen tutkimus</i>	
	<i>70 mg alendronaattia kerran viikossa (n=519) %</i>	<i>10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n=370) %</i>	<i>10 mg alendronaattia vuorokaudessa (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
Happamat röyhtäykset	1,9	2,4	2,0	4,3
Pahoinvointi	1,9	2,4	3,6	4,0
Vatsan pingottuneisuus	1,0	1,4	1,0	0,8
Ummetus	0,8	1,6	3,1	1,8
Ripuli	0,6	0,5	3,1	1,8
Nielemishäiriöt	0,4	0,5	1,0	0,0
Ilmavaivat	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastriitti	0,2	1,1	0,5	1,3
Mahahaava	0,0	1,1	0,0	0,0
Ruokatorven haavauma	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
Lihasten ja luuston (luiden, lihasten tai nivelten) kivut	2,9	3,2	4,1	2,5
Lihaskrampit	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä markkinoilletulon jälkeen on myös ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

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:  $< 1/10\ 000$ , tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Hermosto:

*Yleiset:* päänsärky.

Silmät:

*Harvinaiset:* Uveiitti, skleriitti, episkleriitti.

Ruoansulatuselimistö:

*Yleiset:* vatsakivut, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavaumat\*, nielemishäiriöt\*, vatsan pingottuneisuus, happamat röyhtäykset.

*Melko harvinaiset:* pahoinvointi, oksentelu, mahatulehdus, ruokatorvitulehdus\*, ruokatorven syöpymä\*, veriripuli.

*Harvinaiset:* ruokatorven striktuura\*, suun ja nielun haavaumat\*, ylemmän ruoansulatuskanavan perforaatiot (haavaumat, verenvuoto) (ks. kohta 4.4).

\*ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Iho ja ihonalainen kudokset:

*Melko harvinaiset:* ihottuma, kutina, eryteema.

*Harvinaiset:* valoyliherkkyyteen liittyvä ihottuma.

*Hyvin harvinaiset:* yksittäisinä tapauksina on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Steven-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

*Yleiset:* luusto-, lihas- ja nivelkipu.

*Harvinaiset:* leuan luukuoliota on raportoitu esiintyneen bisfosfonaattihoitoa saaneilla potilailla. Pääosa tapauksista koskee syöpäpotilaita, mutta joitain tapauksia on raportoitu myös osteoporoosin vuoksi hoidettavilla potilailla. Leuan luukuoliota liittyy yleensä hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mukaan lukien osteomyeliitti). Riskitekijöitä ovat myös syöpädiagnoosi, solunsalpaaja-, säde- tai kortikosteroidihoito ja huono suuhygienia; vaikea luusto-, lihas- ja nivelkipu (ks. kohta 4.4).

*Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen):*

Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

*Harvinaiset:* symptomaattinen hypokalsemia, yleensä ilmennyt potilailla, joilla on ollut muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

*Harvinaiset:* ohimenevät, flunssan kaltaiset oireet (lihaskipu, huonovointisuus ja harvoin kuume), tyypillisesti hoidon aloitusvaiheessa.

Immuunijärjestelmä:

*Harvinaiset:* yliherkkyysoireet, mukaan lukien nokkosihottuma ja angioedeema.

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu (esiintymistiheys tuntematon):

Hermosto:

Heitehuimaus.

Kuulo ja tasapainoelin:

Huimaus.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelturvotus.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Voimattomuus, perifeerinen edeema.

#### Tutkimukset:

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksena 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 %:lla ja 3 %:lla. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) tasolle ja fosfaattipitoisuuden laskua korkeintaan tasolle 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ilmaantui kuitenkin yhtä paljon molemmissa ryhmissä.

## 4.9 Yliannostus

Suun kautta otettu liika-annos voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja haittavaikutuksia ruoansulatuskanavan yläosassa, esim. vatsavaivoja, närästystä, esofagiittia, gastriittia tai haavaumia. Alendronaatin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Potilaalle pitäisi antaa maitoa tai antasidia alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorven ärsytyksen vaaran takia potilasta ei saa oksennuttaa ja potilaan on oltava jalkeilla tai istuttava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luutautien hoitoon käytettävä bisfosfonaatti  
ATC-koodi: M05BA04.

Alendronat Sandozin vaikuttava aine, alendronaattinatriumtrihydraatti, on bisfosfonaatti, 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.

#### *Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito*

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

Alendronaatin terapeuttinen ekvivalenssi annostuksella 70 mg kerran viikossa (n=519) ja 10 mg vuorokaudessa (n=370) osoitettiin osteoporoosia sairastavilla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla vuoden mittaisessa monikeskustutkimuksessa. Vuoden hoidon jälkeen lannerangan mineraalitiheys oli lisääntynyt lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin 5,1 % (95 prosentin luottamusväli: 4,8-5,4 %) annostuksen oltua 70 mg kerran viikossa ja 5,4 % (95 prosentin luottamusväli: 5,0-5,8 %) annostuksen oltua 10 mg/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 luuntiheyteen ja murtumien ilmaantuvuuteen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla on selvitetty kahdessa asetelmaltaan samanlaisessa alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa (n=994) sekä FIT (Fracture Intervention Trial) -tutkimuksessa (n=6459).

Alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa 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. Yhden tai useamman nikamamurtuman esiintyvyys oli 48 % pienempi alendronaattihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (3,2 %, alendronaattihoidossa verrattuna 6,2 % lumelääkehoidossa). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatko seurannassa luun mineraalitiheys selkärangassa ja reisiluun sarvennoisessa lisääntyi edelleen. Reisiluun kaulan mineraalitiheys ja luuston kokonaismineraalitiheys säilyivät ennallaan.

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

- FIT 1: Kolmen vuoden mittainen tutkimus 2027 potilaalla, joilla oli alkutilanteessa vähintään yhden nikaman (kompresio)murtuma. Tässä tutkimuksessa kerran päivässä annettu alendronaatti vähensi yhden tai useamman uuden nikamamurtuman esiintyvyyttä 47 prosentilla (7,9 % alendronaattihoidossa verrattuna 15,0 % lumelääkehoidossa). Tutkimuksessa osoitettiin lisäksi tilastollisesti merkitsevä lonkkamurtumien väheneminen (1,1 prosenttia verrattuna 2,2 prosenttiin, 51 prosentin väheneminen).
- FIT 2: Neljän vuoden mittainen tutkimus 4432 potilaalla, joiden luuntiheys oli alentunut, mutta ei nikamamurtumia alkutilanteessa. Osteoporoosia sairastavien naisten alaryhmän analyysissä (37 % koko tutkimusjoukosta, jolla yllämainitun määritelmän mukaan oli osteoporoosi) osoitettiin merkitsevä ero lonkkamurtumien esiintyvyydessä (1,0 % alendronaattihoidossa verrattuna 2,2 % lumelääkehoidossa, 56 prosentin väheneminen) sekä yhden tai useamman nikamamurtuman esiintymisessä (2,9 % verrattuna 5,8 %, 50 prosentin väheneminen).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen:*

Laskimoon annettuun vertailuannokseen nähden suun kautta annetun alendronaatin suhteellinen hyötyosuus on naisilla 0,64 % kun sitä annetaan 5 - 70 mg suun kautta yhden yön mittaisen paaston jälkeen kaksi tuntia ennen vakioitua aamiaista. Hyötyosuus väheni noin 0,46 prosenttiin, kun alendronaatti annettiin tunti ennen vakioitua aamiaista, ja 0,39 prosenttiin annettaessa alendronaatti puoli tuntia ennen vakioitua aamiaista. Alendronaatti oli osteoporoositutkimuksissa tehokas, kun se annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa. Hyötyosuus oli hyvin pieni riippumatta siitä, otettiinkö alendronaatti vakioitun aamiaisen yhteydessä vai kahden tunnin kuluessa sen jälkeen. Alendronaatin antaminen kahvin tai appelsiinimehun kanssa vähensi sen hyötyosuutta noin 60 prosentilla. Suun kautta annettu prednisoloni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei vaikuttanut merkitsevästi alendronaatin hyötyosuuteen terveillä vapaaehtoisilla (lisäys oli keskimäärin 20 – 44 %).

### *Jakaantuminen:*

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

### *Biotransformaatio:*

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisten elimistössä.

### *Eliminaatio:*

Laskimoon annetun <sup>14</sup>C-leimatun alendronaatin kerta-annoksen jälkeen noin 50 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan kautta 72 tunnin aikana. Ulosteista todettiin vain pieni osa radioaktiivisuudesta tai ei lainkaan radioaktiivisuutta. Munuaispuhdistuma on 71 ml/minuutissa laskimoon annetun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen eikä systeeminen puhdistuma ylitä tasoa 200 ml/minuutissa. Laskimonsisäisen annon jälkeen pitoisuus plasmassa pienenee kuuden tunnin kuluessa yli 95 %. Koska alendronaatti vapautuu luustosta hitaasti, sen puoliintumisajan arvioidaan olevan

ihmisellä yli 10 vuotta. Rotilla alendronaatti ei erityy munuaisista samaa reittiä kuin happamat tai emäksiset aineet eikä sen siksi oleteta vaikuttavan ihmisellä muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

#### *Farmakokineettiset ominaisuudet potilailla:*

Prekliinisten tutkimusten mukaan se osa lääkkeestä, joka ei keräänny luukudokseen, erittyy nopeasti virtsan mukana. Kun eläimille annettiin pitkäaikaisesti kumulatiivisia laskimonsisäisiä 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**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että naarasrotilla alendronaatin käyttö tiineyden aikana oli yhteydessä hypokalsemiaan liittyviin synnytyshäiriöihin. Tutkimuksissa suuria annoksia saaneilla rotilla sikiön epätäydellisen luutumisen esiintyvyys oli lisääntynyt. Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Mikrokiteinen selluloosa  
Karrageeni  
Makrogoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/Al-PVC/Al –läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 2, 4, 6, 8 tai 12 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
C.F. Tietgens Boulevard 40  
DK-5220 Odense SØ  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23472

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

11.07.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.10.2011