

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat Sandoz 70 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg alendronihappoa (natriumtrihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”ALN 70”. Tablettien halkaisija on noin 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alendronat Sandoz on tarkoitettu aikuisille postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon. Alendronaatti vähentää nikama- ja lonkkamurtumien vaaraa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti (70 mg) kerran viikossa.

Bisfosfonaattihoidon optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen alendronaattista 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).

Ikääntyneet potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut alendronaatin teho- eikä turvallisuusprofiiliin. Annosta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on > 35 ml/min. Alendronat Sandoz -tabletteja ei suositella munuaisten vajaatoimintapotilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on < 35 ml/min, koska käyttökokemukset puuttuvat.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriiset potilaat

Natriumalendronaattia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta liittyen pediatriseen osteoporoosiin ei ole riittävästi (ks. myös kohta 5.1).

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

Antotapa

Suun kautta.

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 -tabletin ottamisesta on kulunut vähintään 30 minuuttia.
- Alendronat Sandoz -tabletteja ei saa ottaa nukkumaan mentäessä tai aamulla ennen vuoteesta nousemista.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut tekijät, jotka heikentävät ruokatorven tyhjenemistä, esim. striktuurat tai akalasia.
- Kykenemättömyys seistä tai istua vähintään puolen tunnin ajan.
- Hypokalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutukset

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 striktuuria. 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 närästyä.

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 pohjukaissuolihaavatapauksia, vaikka laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu riskin suurenemista. Osa näistä tapauksista oli vaikeita ja niihin liittyi komplikaatioita.

Leuan luukuolio

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa leuan luukuolioriskiä yksilöllisesti:

- bisfosfonaatin voimakkuus (suurin tsolendronihapolla), antoreitti (ks. edellä) ja kumulatiivinen annos
- syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, angiogeneesin estäjät, tupakointi
- aikaisempi hammassairaus, huono suuhygienia, parodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet ja huonosti sopivat hammasproteesit.

Hampaiden tarkastusta ja asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa on harkittava ennen suun kautta otettavaa bisfosfonaattihoidoa potilailla, joilla hampaiden kunto on huono.

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.

Bisfosfonaattihoidon aikana kaikkia potilaita on kannustettava huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hampaiden tarkastuksessa ja ilmoittamaan 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, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu

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.

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 traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua

reidessä tai nivusissa. Usein kuvantamistutkimuksissa havaitaan rasisurmun merkkejä viikkoja ja kuukausia ennen täydellisen reisiluun surmun kehittymistä. Murumat ovat usein molemmipuolisia, joten toinenkin reisu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisuun varsiosan surma. Näiden surmien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisuun surmaa, 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 reisuun epätäydellisen surman varalta.

Ihoreaktiot

Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Unohtunut annos

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Luun ja kivennäisaineiden metabolia

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 alendronaatilla on luiden mineraalitiheyttä lisäävä vaikutus, seerumin kalsiumin ja fosfaatin määrät voivat vähentyä, erityisesti glukokortikoideja saavilla potilailla, joilla kalsiumin imeytyminen voi olla vähentynyt. Tämä on yleensä vähäistä ja oireetonta. Oireista hypokalsemiaa on kuitenkin raportoitu harvoin. Jotkut tapauksista ovat olleet 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.

Alendronat Sandoz sisältää natriumia

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

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.

NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyy maha-suolikanavan ärsytystä, joten samanaikaisessa käytössä alendronaatin kanssa on noudatettava varovaisuutta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja alendronaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kun tiineille rotille annettiin alendronaattia, eläimillä todettiin hypokalsemian aiheuttamia synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Alendronaattia ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö alendronaatti/metaboliitit ihmisen maitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettävät äidit eivät saa käyttää alendronaattia.

Hedelmällisyys

Bisfosfonaatit kerääntyvät luumatriksiin, mistä ne vähitellen vapautuvat vuosien ajan. Aikuisen luustoon kerääntyneen ja näin ollen myös takaisin systeemiseen verenkiertoon vapautuvan bisfosfonaatin määrä on suoraan riippuvainen bisfosfonaattiannoksesta ja hoidon kestosta (ks. kohta 5.2). Ihmisen sikiöön kohdistuvasta riskistä ei ole tietoja. On kuitenkin olemassa teoreettinen riski sikiölle, lähinnä luustoon, kohdistuvasta haitasta, jos nainen tulee raskaaksi bisfosfonaattihoidon jälkeen. Muuttujien, kuten bisfosfonaattihoidon lopettamisen ja hedelmöitymisen välisen ajan, käytetyn bisfosfonaattivalmisteen ja antotavan (laskimonsisäinen vs. oraalinen) vaikutusta riskiin ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alendronaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Alendronaatin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu tiettyjä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Alendronaatin vaikutukset eri potilailla voivat vaihdella (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Kahdessa asetelmaltaan melkein samanlaisessa vaihdevuodet 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.

	<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:

Yleisyydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyysoireet, mukaan lukien nokkosihottuma ja angioedeema

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: symptomaattinen hypokalsemia, yleensä altistavien tekijöiden yhteydessä^s

Hermosto

Yleinen: päänsärky, huimaus[†]

Melko harvinainen: makuhäiriö[†]

Silmät

Melko harvinainen: silmätulehdus (uveiitti, skleriitti, episkleriitti)

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen: Kiertohuimaus[†]

Hyvin harvinainen: korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakivut, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavaumat*, nielemishäiriöt*, vatsan pingottuneisuus, happamat röyhtäykset

Melko harvinainen: pahoinvointi, oksentelu, mahatulehdus, ruokatorvitulehdus*, ruokatorven syöpymä*, veriripuli[†]

Harvinainen: ruokatorven striktuura*, suun ja nielun haavaumat*, ylemmän ruoansulatuskanavan perforaatiot, haavaumat ja verenvuoto[§]

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: hiustenlähtö[†], kutina[†]

Melko harvinainen: ihottuma, eryteema

Harvinainen: valoyliherkkyyteen liittyvä ihottuma, vaikeat ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi[‡]

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: luusto-, lihas- tai nivelkipu, joka on joskus vaikeaa^{†§}

Yleinen: nivelten turvotus[†]

Harvinainen: leuan luukuolio^{‡§}, epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus)[⊥]

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus[†], perifeerinen edeema[†]

Melko harvinainen: ohimenevät, akuuttivaiheen reaktion kaltaiset oireet (lihaskipu, huonovointisuus ja harvoin kuume), tyypillisesti hoidon aloitusvaiheessa[†]

[§] Ks. kohta 4.4.

[†] Kliinisissä tutkimuksissa yleisyys oli samanlainen lääke- ja lumeryhmässä.

^{*} Ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

[‡] Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa. Yleisyydeksi arvioitiin harvinainen relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

[⊥] Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

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. 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.

Vaikutusmekanismi

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.

Kliininen teho ja turvallisuus

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito

Osteoporoosi määritellään tilana, jossa selkärangan tai lonkan mineraalitiheys (BMD) on 2,5 keskihajontayksikköä alle normaalin 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 alendronaattihoidon saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (3,2 %, alendronaattihoidossa verrattuna 6,2 % lumelääkehoidossa). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkoseurannassa luun mineraalitiheys selkärangassa ja reisiluun sarvennoisessa lisääntyi edelleen. Reisiluun kaulan mineraalitiheys ja luuston kokonaismineraalitiheys säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus koostui kahdesta lumekontrollidusta 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).

Vaikutus laboratoriotuloksiin

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettuun vertailuannokseen nähden suun kautta annetun alendronaatin suhteellinen hyötyosuus on naisilla 0,64 % kun sitä annetaan 5 - 70 mg suun kautta yhden yön mittaisen paaston jälkeen kaksi tuntia ennen vakioitua aamiaista. Hyötyosuus väheni noin 0,46 prosenttiin, kun alendronaatti annettiin tunti ennen vakioitua aamiaista, ja 0,39 prosenttiin annettaessa alendronaatti puoli tuntia ennen vakioitua aamiaista. Alendronaatti oli osteoporoositutkimuksissa tehokas, kun se annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa. Hyötyosuus oli hyvin pieni riippumatta siitä, otettiinko 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 merkittävästi 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 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-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 puoliintumisaika arvioidaan olevan ihmisellä yli 10 vuotta. Rotilla alendronaatti ei erity munuaisista samaa reittiä kuin happamat tai emäksiset aineet eikä sen siksi oleteta vaikuttavan ihmisellä muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliinisten tutkimusten mukaan se osa lääkkeestä, joka ei kerääntyy 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

Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
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

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Al-PVC/Al-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu koteloon.

Pakkauskoot:

Läpipainoliuskat: 2, 4, 6, 8, 12 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23472

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.07.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.01.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alendronat Sandoz Veckotablett 70 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 70 mg alendronsyra (som natriumtrihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, märkt "ALN 70" på en sida. Tablettens diameter är ca 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alendronat Sandoz Veckotablett är avsett för vuxna för behandling av postmenopausal osteoporos. Alendronat minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 70 mg tablett per vecka.

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 ska ges tillägg av kalcium och D-vitamin om kosten är otillräcklig (se avsnitt 4.4).

Äldre

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt eller säkerhetsprofil för alendronat. Därför behövs ingen dosjustering hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med kreatininclearance över 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

Natriumalendronat rekommenderas inte för användning hos barn under 18 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt vid tillstånd i samband med pediatrik osteoporos (se även avsnitt 5.1).

Alendronat Sandoz Veckotablett 70 mg har inte undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

Administreringssätt

Oral användning.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat

Alendronat Sandoz Veckotablett skall tas på fastande mage omedelbart efter uppstigandet på morgonen och endast tillsammans med vanligt vatten, minst 30 minuter före dagens första mål, dryck eller andra läkemedel. Det är troligt att andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel reducerar absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

För att underlätta transport till magsäcken och därmed reducera risken för irritation/biverkningar lokalt och i esofagus (se avsnitt 4.4):

- Alendronat Sandoz Veckotablett ska endast sväljas tillsammans med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) vid uppstigandet.
- Alendronat Sandoz Veckotablett ska sväljas hel. Tabletterna ska inte tuggas, sugas på eller lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna ska inte ligga ner förrän efter dagens första måltid, vilken ska vara minst 30 minuter efter intag av tablett.
- Patienterna ska inte ligga ner inom 30 minuter efter intag av Alendronat Sandoz Veckotablett.
- Alendronat Sandoz Veckotablett ska inte tas vid sänggåendet eller innan man stiger upp för dagen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen 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

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

Alendronat kan ge lokal irritation i slemhinnan i övre delen av magtarmkanalen. Eftersom det finns risk för förvärrad underliggande sjukdom ska försiktighet iakttas om alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre magtarmkanalen, som dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår, eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig sjukdom i magtarmkanalen som magsår, aktiv blödning i magtarmkanalen eller kirurgiskt ingrepp i övre magtarmkanalen annat än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus, bör förskrivare basera beslutet om alendronatbehandling på en individuell nytta/risk bedömning.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård) som esofagit, esofagussår eller esofaguserosioner, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter som behandlats med alendronat. Läkaren ska därför uppmärksamma alla tecken eller symtom på möjlig esofagusreaktion. Patienterna ska instrueras om att sluta ta alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation som dysfagi, smärta vid sväljning, retrosternal smärta eller ny/förvärrad halsbränna.

Risken för svåra biverkningar i esofagus tros vara större hos patienter som inte tar alendronat på ett korrekt sätt och/eller fortsätter att ta alendronat efter att typiska symtom för esofagusirritation har utvecklats. Det är mycket viktigt att fullständiga instruktioner angående administreringen ges till, och förstås av, patienten (se avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om att risken för problem i esofagus kan öka om de inte följer dessa instruktioner.

Trots att någon ökad risk inte har observerats i omfattande kliniska studier, har det förekommit rapporter efter godkännande om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, vissa av dem allvarliga och med komplikationer.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, i allmänhet förknippad med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider.

Osteonekros i käken har även rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

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

- bisfosfonatens potens (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.

Dental undersökning med lämplig preventiv tandvård bör övervägas innan behandling med orala bisfosfonater sätts in hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. Hos patienter som utvecklar osteonekros i käken när de står på bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra detta tillstånd. För patienter som behöver genomgå tandingrepp finns det inga tillgängliga data som antyder att utsättning av bisfosfonatbehandling skulle minska risken för osteonekros i käken.

Klinisk bedömning av behandlande läkare bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient, baserad på individuell risk-nyttabedömning.

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, 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 kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Skelett-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Erfarenhet efter marknadsföring visar att dessa symtom i sällsynta fall varit svåra och/eller lett till arbetsförmåga (se avsnitt 4.8). Tiden tills symtomen började uppträda varierade från en dag till flera månader efter behandlingsstart. De flesta patienterna fick symtomlindring efter utsättning. En mindre grupp fick återfall av symtomen när samma läkemedel eller annan bisfosfonat sattes in igen.

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 förekomma var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern 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, och därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i väntan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och alla patienter med sådana symtom bör utredas för inkomplett femurfraktur.

Hudreaktioner

Efter marknadsföringen har det rapporterats sällsynta fall av svåra hudreaktioner, bl.a. Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Missad dos

Om patienter glömmer att ta en dos av Alendronat Sandoz Veckotablett ska de instrueras om att ta tablett morgonen efter att de kommit ihåg. De får inte ta två tabletter samma dag utan ska återgå till att ta en tablett per vecka, enligt det ursprungliga schemat med den valda veckodagen.

Nedsatt njurfunktion

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

Metabolism av ben och mineral

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas. Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat sätts in (se avsnitt 4.3). Andra problem med mineralmetabolism (som brist på vitamin D och hypoparathyroidism) ska också behandlas effektivt innan alendronat sätts in. Hos patienter med dessa tillstånd ska serumkalcium och symtom på hypokalcemi följas under behandlingen med alendronat.

Med tanke på de positiva effekterna av alendronat när det gäller ökning av benmineralisering, kan minskning av serumkalcium och serumfosfat uppstå, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider och hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligen lindriga och asymtomatiska. I sällsynta fall har emellertid symtomatisk hypokalcemi rapporterats, vilken då och då har varit allvarlig och ofta uppstått hos patienter med predisponerande tillstånd (t.ex. hypoparathyroidism, brist på vitamin D och vid kalciummalabsorption).

Det är därför särskilt viktigt att försäkra sig om att patienter som tar glukokortikoider har tillräckligt intag av kalcium och vitamin D.

Alendronat Sandoz Veckotablett innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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), kalciumtillskott, antacida och vissa perorala läkemedel kommer att påverka absorptionen av alendronat. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av alendronat innan de tar något annat peroralt läkemedel (se avsnitt 4.2).

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

Eftersom NSAID-användning associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iakttas vid samtidig användning med alendronat.

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts, men alendronat användes i kliniska studier samtidigt med ett antal andra vanligt förekommande receptbelagda läkemedel utan bevis för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 dystoki (se avsnitt 5.3).

Alendronat ska inte användas under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de gradvis utsöndras över en period av år.

Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och sålunda mängden som finns tillgänglig för utsöndring tillbaka i stora kretsloppet är direkt relaterad till dosen bisfosfonat och varaktigheten av användningen (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende risken för foster hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst på skelett, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Betydelsen av variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling till befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), för risken har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alendronat har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar som har rapporterats med alendronat kan dock påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Individuella reaktioner på alendronat kan variera (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

I två treårsstudier med nästan identisk utformning, med postmenopausala kvinnor (alendronat 10 mg: n=196; placebo: n=397) var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat 10 mg dagligen och placebo likvärdiga.

Biverkningar som rapporterades av prövarna som möjliga, troliga eller definitivt relaterade till läkemedlet presenteras nedan om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudierna eller hos $\geq 1\%$ av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg dagligen och med en incidens som var högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

	<i>Ettårsstudien</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Treårsstudierna</i>	
	<i>Alendronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Placebo</i>
	<i>veckotablett</i>	<i>10 mg</i>	<i>10 mg</i>	<i>(n=397)</i>
	<i>(n=519)</i>	<i>dagligen</i>	<i>dagligen</i>	<i>%</i>
	<i>%</i>	<i>(n=370)</i>	<i>(n=196)</i>	
		<i>%</i>	<i>%</i>	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Buksmäta	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
Sura uppstötningar	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

	<i>Ettårsstudien</i>		<i>Treårsstudierna</i>	
	<i>Alendronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Alendronat</i>	<i>Placebo</i>
	<i>veckotablett</i>	<i>10 mg</i>	<i>10 mg</i>	<i>(n=397)</i>
	<i>(n=519)</i>	<i>dagligen</i>	<i>dagligen</i>	<i>%</i>
	<i>%</i>	<i>(n=370)</i>	<i>(n=196)</i>	
		<i>%</i>	<i>%</i>	
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
Ventrikelsår	0,0	1,1	0,0	0,0
Esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletala</i>				
Muskuloskeletala smärta (skelett, muskel eller led)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkramper	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologiska</i>				
Huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Följande biverkningar har också rapporterats vid kliniska studier och/eller efter marknadsföring:
 Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)
 Vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
 Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
 Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)
 Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner, bl.a. nässelutslag och angioödem

Metabolism och nutrition

Sällsynta: symtomatisk hypokalcemi, i allmänhet i samband med predisponerande tillstånd^s

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel[†]

Mindre vanliga: smakstörningar[†]

Ögon

Mindre vanliga: ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)

Öron och balansorgan

Vanliga: svindel[†]

Mycket sällsynta: osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar

Mindre vanliga: illamående, kräkning, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena[†]

Sällsynta: esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinal PUB (perforationer, sår, blödningar)^s

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: håravfall[†], klåda[†]

Mindre vanliga: hudutslag, erythema

Sällsynta: hudutslag med fotosensitivitet, svåra hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys[‡]

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: muskuloskeletal smärta (i skelett, muskel eller led) som ibland är svår^{†§}

Vanliga: svullna leder[†]

Sällsynt: osteonekros i käken^{§§}, atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) [‡]

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni[†], perifert ödem[†]

Mindre vanliga: övergående symtom som vid en akutfasreaktion (muskelsmärta, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) oftast i samband med behandlingsstart[†]

[§] Se avsnitt 4.4

[†] Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i den aktiva kontrollgruppen respektive placebogruppen.

^{*} Se avsnitt 4.2 och 4.4

[‡] Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.

[‡] Rapporterade efter marknadsintroduktionen.

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 biverkningar i övre magtarmkanalen som uppkörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ventrikelsår kan uppkomma vid oral överdosering.

Behandling

Det finns ingen specifik information tillgänglig angående behandling av överdosering med alendronat. Mjolk eller antacida bör ges för att binda alendronat. Men tanke på risken för esofagusirritation ska kräkning inte framkallas och patienten ska placeras i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater

ATC-kod: M05BA04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Alendronat Sandoz Veckotablett, natriumalendronattrihydrat, 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.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

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

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat (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% 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% i 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), och 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 omfattade 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 minst en kot(kompressions)fraktur före 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 reduktion 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 den globala populationen som uppfyllde den ovan givna definitionen av osteoporos) i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0% jämfört med placebo 2,2%, en reduktion med 56%) och i incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9% jämfört med 5,8%, en reduktion med 50%).

Laboratorievärden

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 12 respektive 3% av dem som tog placebo. Dock var incidensen av minskningar i S-kalcium till $<2,0$ mmol/l och S-fosfat till $<0,65$ mmol/l jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrisk population

Alendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning hos barn.

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 uppskattade 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 måltid 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 personer, gav inte peroralt prednisolon (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt meningsfull förändring av peroral biotillgänglighet 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, exklusive ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av läkemedel 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 metaboliseras hos djur eller människa.

Elimination

Efter en intravenös engångsdos av (¹⁴C) alendronat, utsöndrades cirka 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar och ingen eller lite radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos på 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. Man uppskattade att den slutgiltiga halveringstiden hos människa överstiger tio år, vilket avspeglar utsöndring 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 läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättnad 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 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 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dostoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på honråttor 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

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Karragen
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i OPA-Aluminium-PVC/Aluminium blister som finns i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Blister: 2, 4, 6, 8, 12, 14 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23472

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-07-11

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-01-22