

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alendronat Mylan 70 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 70 mg alendronihappoa, natriumalendronaattina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 150,94 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”AD70” ja toisella puolella ”G”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annostus on yksi 70 mg:n tabletti kerran viikossa. Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kesto- osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen Alendronat Mylan -hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu ikään liittyviä eroja. Iäkkäiden potilaiden annostusta ei siis tarvitse pienentää.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse pienentää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on > 35 ml/minuutissa. Käyttökokemuksen puuttuessa Alendronat Mylan -tabletteja ei suositella potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on < 35 ml/minuutissa.

Pediatriset potilaat

Natriumalendronaatin (vaikuttavan aineen) käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta pediatrisen osteoporoosin hoidossa ovat riittämättömät (ks. myös kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen:

Alendronaatti on otettava tyhjiin mahaan tavallisen juomaveden kanssa vähintään puoli tuntia ennen muuta ruokaa tai juomaa tai muita lääkkeitä. 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 paikallisten sekä ruokatorven ärsytyksen/haittavaikutusten vaara vähenee (ks. kohta 4.4):

- Alendronat Mylan -tabletti otetaan täyden vesilasillisen kanssa (vähintään 200 ml) aamuisin vuoteesta nousun yhteydessä.
- Alendronat Mylan -tabletit on nieltävä kokonaisina. Tabletteja ei saa murskata tai pureskella eikä antaa niiden 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 vähintään tabletin ottamista seuraavan 30 minuutin aikana.
- Alendronat Mylan -tabletteja ei saa ottaa nukkumaan mentäessä tai aamulla ennen vuoteesta nousemista.

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

Alendronaattia 70 mg kerran viikossa käytettynä 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 vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutukset

Alendronaatti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä ruoansulatuskanavan yläosan limakalvoissa.

Alendronaatin käytössä on oltava varovainen potilailla, joilla on ruoansulatusvaivoja, kuten nielemishäiriö, ruokatorven sairaus, mahataulehdus, pohjukais-suolituslehdus, haavaumia tai vaikea ruoansulatuskanavan sairaus, kuten mahahaava viimeksi kuluneen vuoden aikana, aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto, tai potilailla, jotka ovat olleet ylemmän ruoansulatuskanavan leikkauksessa mahaportin laajennusleikkausta lukuun ottamatta, koska alendronaatti voi pahentaa näitä aiemmin todettuja sairauksia (ks. kohta 4.3).

Hoidon aloittavan lääkärin tulee harkita alendronaatin hyödyt ja mahdolliset riskit potilaskohtaisesti hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan Barrettin ruokatorvi.

Alendronaattihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin ruokatorveen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten ruokatorvitulehduksia, ruokatorven haavaumia ja ruokatorven syöpymää, joista harvinaisissa tapauksissa aiheutui 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 keskustelemaan lääkärin kanssa, jos hänellä ilmenee ruokatorven ärsytyksen oireita, kuten nielemishäiriöitä, kipua nielemisen yhteydessä, kipua rintalastan takana, 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 potilaalle annetaan lääkkeen annostusohjeet ja että he ymmärtävät ne täysin (ks. kohta 4.2). Potilaille on kerrottava, että ruokatorveen kohdistuvien haittojen riski on suurempi, jos näitä ohjeita ei noudateta.

Laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu riskin suurenemista, mutta (myyntiluvan saamisen jälkeen) on ilmoitettu harvinaisia maha- ja pohjukaissuolihaavatapauksia, joista osa oli vaikeita ja niihin liittyi komplikaatioita.

Leuan luukuolio

Leuan luukuoliota on ilmoitettu syöpäpotilailla tavallisesti hampaanpoiston ja/tai paikallisen infektion (myös osteomyeliitin) yhteydessä, kun heidän hoito-ohjelmansa on koostunut pääasiassa laskimoon annetuista bisfosfonaateista. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leuan luukuoliota on ilmoitettu myös suun kautta annettavia bisfosfonaatteja saaneilla osteoporoosipotilailla.

Seuraavat riskitekijät tulee huomioida arvioitaessa yksittäisen henkilön riskiä saada leuan luukuolio:

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

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

Näiden potilaiden on vältettävä hoidon aikana invasiivisia hampaiden hoitotoimenpiteitä, jos se on mahdollista. Jos potilaalle on kehittynyt leuan luukuolio bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia saattaa pahentaa hänen tilaansa. Siitä ei ole tietoa, pienentääkö bisfosfonaattihoidon lopettaminen leuan luukuolion riskiä, jos potilas tarvitsee hammashoitoa. Hoitavan lääkärin kliinisen arvion tulee ohjata kunkin potilaan hoitosuunnitelmaa, ja tämän tulee perustua yksilöllisten riskien ja hyötyjen arviointiin.

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

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu

Bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen luusto-, nivel ja/tai lihaskipua. Lääkevalmisteiden markkinoille tulon 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 bisfosfonaatilla.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun

pienen sarvennoisen 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 rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun 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 arvioon 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.

Ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on havaittu harvinaisena haittavaikutuksena vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Annoksen unohtuminen

Jos potilas unohtaa ottaa yhden tabletin, häntä on neuvottava ottamaan annos seuraavana aamuna sen jälkeen, kun hän on huomannut tabletin unohtuneen. Potilas ei saa ottaa kahta tablettia samana päivänä, vaan hoitoa jatketaan ottamalla yksi tabletti kerran viikossa sinä viikonpäivänä, jolloin niiden ottaminen alun perin aloitettiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Alendronaattia ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 4.2).

Luun ja kivennäisaineiden metabolia

Muut osteoporoosin syyt, estrogeenin puutetta ja ikää lukuun ottamatta, tulee huomioida.

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Muut mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt (esim. D-vitamiinin puutos ja lisäkilpirauhasen vajaatoiminta) on myös hoidettava tehokkaasti. Potilailla, joilla tällaisia häiriöitä esiintyy, seerumin kalsiumpitoisuutta ja hypokalsemian oireita on seurattava Alendronat Mylan -hoidon aikana.

Koska alendronaatilla on luiden mineraalitiheyttä lisäävä vaikutus, hoidon aikana voi esiintyä vähäistä oireetonta seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuden pienenemistä, erityisesti glukokortikoidihoitoa saavilla potilailla, koska kalkin imeytyminen voi olla näillä potilailla heikentynyt. Kuitenkin oireista hypokalsemiaa on raportoitu harvoin. Jotkut tapaukset ovat olleet vakavia ja ilmenneet potilailla, joilla on aikaisempi altistava sairaus (esim. lisäkilpirauhasen vajaatoiminta, D-vitamiinin puutos tai kalsiumin imeytymishäiriö).

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä, sillä se sisältää laktoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoka ja juoma (myös kivennäisvesi), kalsiumlisä, mahan happamuutta vähentävät valmisteet (antasidit) sekä tietyt suun kautta otettavat lääkkeet voivat samanaikaisesti käytettyinä vaikuttaa alendronaatin imeytymiseen. Sen vuoksi potilaiden on odotettava vähintään puoli tuntia alendronaatin

ottamisen jälkeen ennen muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muita kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia lääkevalmisteiden kanssa ei odoteta esiintyvän. Kliinisissä tutkimuksissa monet potilaat saivat estrogeenia (emättimen, ihon tai suun kautta) alendronaattihoidon aikana. Yhteiskäytöstä ei havaittu haittavaikutuksia.

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

Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, alendronaattia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti erilaisten yleisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa eikä kliinisiä merkkejä yhteisvaikutuksista todettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Alendronaattia ei saa käyttää raskauden aikana. 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).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö alendronaatti/metaboliitit rintamaitoon ihmisillä.

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 bisfosfonaattihoitokuurin 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

Alendronaattilla ei ole suoraa haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Alendronat Mylan -tablettien käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Alendronat Mylan -tablettien 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).

Vaihdevuodet ohittaneilla naisilla tehdyissä kahdessa kolmen vuoden mittaisessa tutkimuksessa, joissa kummassakin oli sama tutkimusasetelma (10 mg alendronaattia n = 196, lumelääke n = 397), 10 mg:n päivittäisen alendronaattiannoksen ja lumelääkkeen kokonaisturvallisuusprofiili oli samanlainen.

Tutkijan arvion perusteella tutkimuslääkkeeseen mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti liittyvät haittavaikutukset on sisällytetty seuraavaan 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.

	Vuoden mittainen tutkimus		Kolmen vuoden mittainen tutkimus	
	70 mg alendronaattia kerran viikossa (n = 519) %	10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n = 370) %	10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n = 196) %	Lumelääke (n = 397) %
<i>Ruuansulatuselimistö</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
Nielemishäiriö	0,4	0,5	1,0	0,0
Ilmavaivat	0,4	1,6	2,6	0,5
Mahataulehdus	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 (huiden, lihasten tai nivelten) kivut	2,9	3,2	4,1	2,5
Lihaskramppit	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai myyntiluvan saamisen jälkeen on 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 ($< 1/10\ 000$)]

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien nokkosihottuma ja angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	oireinen hypokalsemia usein silloin, kun potilaalla on muita altistavia tekijöitä ^s
Hermosto	Yleinen	päänsärky, heitehuimaus [†]
	Melko harvinainen	makuistin häiriö [†]
Silmät	Melko harvinainen	silmätulehdus (uveiitti, skleriitti, episkleriitti)
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	kiertohuimaus [†]
Ruuansulatuselimistö	Yleinen	vatsakipu, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavaumat*, nielemishäiriöt*, vatsan turvotus, hapan

		regurgitaatio
	Melko harvinainen	pahoinvointi, oksentelu, gastriitti, ruokatorven tulehdus*, ruokatorven eroosiot*, meleena [†]
	Harvinainen	ruokatorven striktuura*, suun ja nielun haavaumat*, mahasuolikanavan yläosan (perforaatio, haavauma tai verenvuoto)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	alopesia [†] , kutina [†]
	Melko harvinainen	ihottuma, ihon punoitus
	Harvinainen	valoherkkyyteen liittyvä ihottuma, vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi [‡]
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	luusto-, lihas- ja nivelkipu, joka on joskus vaikeaa ^{†§}
	Yleinen	nivelturvotus [†]
	Harvinainen	leuan luukuolio [§] , epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) [⊥]
	Hyvin harvinainen	korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
Yleisoreit ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	voimattomuus [†] , perifeerinen turvotus [†]
	Melko harvinainen	ohimenevät, flunssan kaltaiset oireet (kuten lihaskipu, huonovointisuus ja harvoin kuume), tyypillisesti hoidon aloitusvaiheessa [†] .
[§] Ks. kohta 4.4 [†] Kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys oli samanlainen lääke- ja lumelääkeryhmässä. * Ks. kohdat 4.2 ja 4.4 [‡] Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Perustuen relevantteihin kliinisiin tutkimuksiin esiintyvyydeksi arvioitiin harvinainen. [⊥] Markkinoille tulon jälkeisenä aikana raportoitu.		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysturvallisuuden 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

Yliannostus voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa sekä ylemmän ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorvitulehduksen, mahatulehduksen tai mahahaavan.

Hoito

Alendronaatin yliannostuksen hoidosta ei ole erityistä tietoa. Alendronaatin sitomiseksi on annettava maitoa tai mahan happamuutta vähentäviä lääkkeitä. Ruokatorven ärsytysriskin vuoksi potilasta ei saa oksennuttaa ja hänen on oltava seisaallaan tai istuttava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luutautien hoitoon käytettävä bisfosfonaatti, ATC-koodi: M05BA04

Vaikutusmekanismi

Alendronat Mylan -tablettien vaikuttava aine, natriumalendronaattitrihydraatti, on bisfosfonaatti, joka estää osteoklastien aiheuttamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen. Prekliinisissä tutkimuksissa alendronaatin on todettu hakeutuvan ensisijaisesti aktiivisiin resorptiokohtiin. Osteoklastien toiminta estyy, mutta se ei vaikuta osteoklastien aktivoitumiseen ja kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostuva luu on rakenteeltaan normaalia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito:

Osteoporoosi määritellään selkärangan tai lonkan luuntiheyden (bone mass density, BMD) 2,5 keskihajontayksikön (SD) alenemaksi normaalin nuoren väestön keskiarvoon nähden tai aikaisempaan luiden haurastumisesta johtuvana murtumana luuntiheydestä riippumatta.

Alendronaatin terapeuttinen ekvivalenssi annostuksella 70 mg kerran viikossa (n = 519) ja 10 mg vuorokaudessa (n = 370) osoitettiin osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla vuoden mittaisessa monikeskustutkimuksessa. Lannerangan luuntiheys oli vuoden kuluttua lisääntynyt lähtötilanteeseen nähden keskimäärin 5,1 % (95 prosentin luottamusväli: 4,8; 5,4 %) 70 mg:n annostuksella hoidetussa ryhmässä ja 5,4 % (95 prosentin luottamusväli: 5,0; 5,8 %) 10 mg:n annostuksella hoidetussa ryhmässä. Luuntiheyden keskimääräinen lisääntyminen reisiluun kaulaosassa oli 70 mg kerran viikossa annostuksella hoitoa saaneessa ryhmässä 2,3 % ja 10 mg kerran vuorokaudessa hoitoa saaneessa ryhmässä 2,9 %, ja koko lonkan osalta 70 mg kerran viikossa annostuksella hoitoa saaneessa ryhmässä 2,9 % ja annostuksella 10 mg kerran vuorokaudessa hoitoa saaneella ryhmällä 3,1 %. Ryhmät eivät poikenneet toisistaan myöskään muiden luustokohtien luuntiheyden lisääntymisen osalta.

Alendronaatin vaikutusta luuntiheyteen ja murtumien esiintyvyyteen postmenopausaalisilla naisilla tutkittiin kahdessa tutkimusasetelmaltaan samanlaisessa tutkimuksessa, alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa (n = 994) sekä FIT- (Fracture Intervention Trial) tutkimuksessa (n = 6459).

Alkuvaiheen tehoa selvittävässä tutkimuksessa kolmen vuoden mittaisen 10 mg:n vuorokausiannoksella toteutetun alendronaattihoidon jälkeen luuntiheyden (BMD) todettiin lisääntyneen selkärangassa 8,8 %, reisiluun kaulaosassa 5,9 % ja reisiluun sarvennoisessa 7,8 % verrattuna lumelääkkeeseen. Myös luun kokonaistiheys lisääntyi merkitsevästi. Yhden tai useamman nikamamurtuman esiintyvyys oli 48 % pienempi alendronaattihoidon saaneilla potilailla (3,2 % alendronaattihoidossa verrattuna 6,2 % lumelääkehoidossa) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkotutkimuksessa selkärangan ja reisiluun sarvennoisen luuntiheys parani edelleen. Reisiluun kaulaosan luuntiheys ja luun kokonaistiheys

säilyivät ennallaan.

FIT-tutkimus käsitti kaksi lumelääkekontrolloitua tutkimusta alendronaattilla (5 mg vuorokaudessa kahden vuoden ajan ja 10 mg vuorokaudessa vuoden tai kahden vuoden mittaisen jatkohoidon ajan):

- **FIT 1:** Kolmen vuoden mittainen tutkimus 2 027 potilaalla, joilla oli alkutilanteessa vähintään yhden nikaman (kompressio)murtuma. Tässä tutkimuksessa kerran päivässä annettu alendronaatti vähensi yhden tai useamman uuden nikamamurtuman esiintyvyyttä 47 prosentilla (7,9 % alendronaattihoidossa verrattuna 15,0 % lumelääkehoidossa). Tutkimuksessa osoitettiin lisäksi tilastollisesti merkitsevä lonkkamurtumien väheneminen (1,1 prosenttia verrattuna 2,2 prosenttiin, 51 prosentin väheneminen).
- **FIT 2:** Neljän vuoden mittainen tutkimus 4 432 potilaalla, joiden luuntiheys on alentunut, mutta ei nikamamurtumia alkutilanteessa. Osteoporoosia sairastavien naisten alaryhmän analyysissä (37 % osteoporoosia sairastavasta kokonaispopulaatiosta, joka vastaa edellä esitettyä määritelmää) osoitettiin merkitsevä ero lonkkamurtumien esiintyvyydessä (1,0 % alendronaattihoidossa verrattuna 2,2 % lumelääkehoidossa, 56 prosentin väheneminen) sekä yhden tai useamman nikamamurtuman esiintymisessä (2,9 % verrattuna 5,8 %, 50 prosentin väheneminen).

Laboratoriokokeiden tulokset

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksina oireetonta, lievää ja ohimenevää seerumin kalsiumpitoisuuden laskua noin 18 %:lla ja fosfaattipitoisuuden laskua noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat alendronaattia 10 mg/vrk. Vastaavasti plaseboa saaneista potilaista näitä muutoksia todettiin 12 ja 3 %:lla. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua pitoisuuteen alle 2,0 mmol/l ja fosfaattipitoisuuden laskua pitoisuuteen alle 0,65 mmol/l ilmaantui kuitenkin yhtä usein molemmissa ryhmissä.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettuun vertailuannokseen nähden suun kautta annetun alendronaatin hyötyosuus on 0,64 prosenttia annostuksella 5–70 mg hoidetuilla naisilla, kun lääkitys annettiin 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. Kahvi ja appelsiinimehu vähensivät hyötyosuutta noin 60 prosentilla.

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

Jakautuminen

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että alendronaatti jakaantuu ohimenevästi pehmytkudokseen annoksen 1 mg/kg antamisen jälkeen, mutta jakaantuu sen jälkeen nopeasti edelleen luukudokseen tai erittyy virtsan mukana. Vakaan tilan keskimääräinen jakaantumistilavuus on ihmisellä luukudosta lukuun ottamatta vähintään 28 litraa. Suun kautta annetun terapeutin annoksen jälkeen lääkeaineen pitoisuus plasmassa on alle analyttisen havaintorajan (< 5 ng/ml). Ihmisen plasmassa proteiiniin sitoutuu noin 78 %.

Biotransformaatio

Alendronaatin ei ole todettu metaboloituvan eläinten tai ihmisten elimistössä.

Eliminaatio

Laskimoon annetun ¹⁴C-merkityn 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 erity munuaisista samaa reittiä kuin hapot ja emäkset eikä sen siksi oleteta vaikuttavan ihmisellä muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliiniset tutkimukset osoittivat sen osan lääkevalmisteesta, joka ei keräänty luukudokseen, erittyvän nopeasti virtsan mukana. Kun eläimille annettiin pitkäkestoisesti kumulatiivisia laskimonsisäisiä annoksia annokseen 35 mg/kg asti, luukudoksen kyllästymistä ei todettu. Eläintutkimusten perusteella on todennäköistä, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla alendronaatin eliminaatio munuaisten kautta on vähentynyt. Kliinisiä tietoja tästä ei kuitenkaan ole. Sen vuoksi alendronaatin kertymisen luukudokseen voidaan odottaa lisääntyvän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset 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
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vihreä, läpinäkymätön alumiini-/PVC-läpipainopakkaus joka sisältää 4,8 tai 12 tablettia. Polypropeenipurkki, jossa on polyeteenikansi ja mahdollisesti myös polyeteeninen täytekkappale.

Tablettipurkki sisältää 4, 8 tai 12 tai 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033, 104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2016