

## OSA VI RISKINHALLINTASUUNNITELMAN (RMP:n) YHTEENVETO (lääkevalmisteittain)

### Riskinhallintasuunnitelman yhteenvetodon muoto ja sisältö

Riskinhallintasuunnitelman yhteenvedossa (osa VI) esitetyt tiedot perustuvat riskinhallintasuunnitelman moduulien SI, SVIII ja riskinhallintasuunnitelman osien IV ja V sisältämään informaatioon.

Riskinhallintasuunnitelman yhteenveto koskee kaikkia valmisteita; alendronihappoa, alendronihapon ja alfakalsidolin yhdistelmiä sekä alendronihappo-/kolekalsiferolivalmisteita, sillä turvallisuutta koskevat huolenaiheet liittyvät vaikuttavaan aineeseen, alendronihappoon.

Tavanomaiseen käytäntöön kuuluvia toimenpiteitä riskien minimoimiseksi pidetään riittävinä kaikkien turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden osalta.

Ks. lisäksi alla oleva kohta VI.3, jossa on esitetty ”Yhteenveto turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista”, sekä VI.4, jossa on ”Yhteenveto riskien minimoimiseen tähtävistä toimista jokaisen turvallisuuteen liittyvän huolenaiheen osalta” jokaista lääkevalmistetta varten.

### VI.1 Yhteenveto taudin epidemiologiasta

Taudin suuresta maailmanlaajuisesta esiintyvyydestä johtuen, postmenopausaalisilla naisilla sekä miehillä esiintyvää **osteoporoosia** pidetään vakavana kansanterveydellisenä huolenaiheena. Tällä hetkellä arviolta yli 200 miljoonaa ihmistä ympäri maailman sairastaa osteoporoosia. Noin 30 % kaikista postmenopausaalisista naisista Yhdysvalloissa ja Euroopassa sairastaa osteoporoosia. Vähintään 40 % näistä naisista ja 15 - 30 % miehistä tulee kokemaan ainakin yhden luuston hauraudesta johtuvan murtuman jäljellä olevan elinikänsä aikana. Väestön maailmanlaajuinen ikääntyminen tulee johtamaan postmenopausaalisilla naisilla esiintyvän osteoporoosin huomattavaan yleistymiseen. Ensimmäisen murtuman on osoitettu olevan huomattava riskitekijä uusille murtumille.

### VI.2. Yhteenveto olemassa olevista, tehoa koskevista tiedoista

Hakemukset koskevat vaikuttavia aineita, jotka ovat olleet kliinisessä käytössä jo kauan. Alendronihappo yksinään tai yhdistelmänä D-vitamiinin kanssa on tehokas osteoporoosin hoitomuoto.

Lisäksi kiinteän kombinaation sisältävien tablettien käytön oletetaan olevan potilaalle mukavampi vaihtoehto kuin eri lääkeaineiden ottaminen erikseen (ja siten parantavan hoitomyöntyvyyttä), sillä yhdistelmävalmisteen käyttö vähentää tarvittavien tablettien lukumäärää.

### VI.3. Yhteenveto turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista

Merkittävät tiedossa olevat riskit	Olemassa oleva tieto	Ennaltaehkäisy
Leukaluun osteonekroosi	Leukaluun osteonekroosia, joka on yleensä liittynyt hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mm. osteomyeliittiin), on raportoitu etupäässä laskimoon annettua bisfosfonaattihoitoa saaneilla syöpäpotilailla. Useat näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leukaluun	Lääkettä määrävän lääkärin on varmistettava, että syöpäpotilaat käyvät tarkistuttamassa hampaansa selvittääkseen tarvitsevatko he hammashoitoa ennen bisfosfonaattihoitoa aloittamista. Lääkärin on myös varmistettava, että muut kuin syöpäpotilaat, joiden hammas tilanne on heikko, käyvät hammaslääkärissä

	<p>osteonekroosia on ilmoitettu esiintyneen myös osteoporoosipotilailla, jotka ovat käyttäneet suun kautta otettavia bisfosfonaatteja.</p> <p>Jos potilaan hammastilanne on heikko, on mahdollisuuksien mukaan vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä alendronaattihoidon aikana.</p> <p>Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tätä tilaa.</p>	<p>tarkastuttamassa hampaansa. Bisfosfonaattihoidon aikana potilaiden on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta sekä käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa ja raportoitava kaikkia suuhun liittyviä oireitaan, kuten hampaiden liikkumista, hammassärkyä tai turvotusta. Hammaslääkäreiden on tiedostettava bisfosfonaattia käyttävien potilaiden erityisriskit ja pidettävä tehtäviä hammashoitotoimenpiteitä mahdollisimman vähäisinä ja hellävaraisina.</p> <p>Bisfosfonaattihoidon annoksen pienentäminen, hoidon keston lyhentäminen ja annosvälin pidentäminen saattavat vähentää leukaluun osteonekroosin riskiä heikentämättä näiden lääkkeiden terapeuttisia hyötyjä.</p>
Hypokalsemia	<p>Koska alendronaatti edistää luun mineralisaatiota, seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuudet voivat pienentyä. Näin saattaa käydä etenkin potilailla, jotka käyttävät glukokortikoideja ja joilla kalsiumin imeytyminen voi olla heikentynyt normaalista. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä eivätkä ne aiheuta oireita. Harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen oireilevaa hypokalsemiaa, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa ja jota on usein esiintynyt altistavien tekijöiden (esim. hypoparatyreoosin, D-vitamiinin puutoksen ja kalsiumin imeytymishäiriön) yhteydessä.</p>	<p>Potilaan mahdollinen hypokalsemia on korjattava ennen alendronaattihoidon aloittamista.</p> <p>Myös muita mineraaliaineen-vaihdunnan häiriöitä (kuten D-vitamiinin puutosta ja hypoparatyreoosia) on hoidettava tehokkaasti. Näissä tiloissa potilaan seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja potilasta on tarkkailtava hypokalsemian oireiden varalta alendronaattihoidon aikana. Hypokalsemian voi välttää tai sitä voi lievittää riittävän D-vitamiini- ja kalsiumlisän avulla. Näiden lisäravinteiden käyttö on aloitettava noin kaksi viikkoa ennen bisfosfonaatin antoa. Lääkettä ei saa käyttää hypokalsemiasta kärsivien potilaiden hoidossa.</p>
Ruokatorveen liittyvät haittavaikutukset	<p>Alendronaattia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu</p>	<p>Lääkärin on seurattava potilasta kaikkien mahdollisten</p>

	<p>ruokatorven reaktioita (joskus vaikeita ja sairaalahoitoa vaativia), kuten esofagiittia, ruokatorven haavaumia ja eroosiota, joista voi harvoin seurata ruokatorven kurouma. Ruokatorveen liittyvien vakavien haittavaikutusten riski näyttää olevan tavallista suurempi potilailla, jotka eivät käytä alendronaattia ohjeiden mukaan ja/tai jotka jatkavat alendronaatin käyttöä, vaikka heillä on ilmennyt ruokatorviärsytykseen viittaavia oireita.</p>	<p>ruokatorveen liittyvien reaktioiden merkkien tai oireiden varalta, ja potilasta on ohjeistettava keskeyttämään alendronaattihoito ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee ruokatorven ärsytykseen viittaavia oireita, kuten dysfagiaa, nielemiskipua tai rintalastan takaista kipua, närästystä tai närästyksen pahenemista.</p> <p>On hyvin tärkeää, että potilaalle annetaan kattavat/seikkaperäiset lääkkeenotto-ohjeet, ja että potilas ymmärtää ne. Potilaalle on kerrottava, että ohjeiden noudattamatta jättäminen voi suurentaa ruokatorvivaivojen riskiä.</p>
		<p><u>Lääke on käytettävä annettujen ohjeiden mukaisesti.</u></p> <p>Nieluputken haavaumariskin vuoksi potilaat eivät saa pureskella tabletteja eivätkä antaa niiden sulaa suussa. Lääkettä ei myöskään saa antaa potilaille, joilla on jokin muu ruokatorven poikkeavuus tai muu ruokatorven tyhjentymistä hidastava tekijä, kuten kurouma tai akalasia.</p>

<b>Merkittävät mahdolliset riskit</b>	<b>Olemassa oleva tieto</b>
<p>Epätavalliset reisiluun murtumat</p>	<p>Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitojen yhteydessä (luokkavaikutus), ensisijaisesti sellaisilla potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hoitoa osteoporoosiin. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman trauma, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin röntgenkuvissa rasisuurmurtumia, ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon</p>

	keskeyttämistä potilaan tilan arvioinnin ajaksi. Tämän keskeyttämispäätöksen 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 murtuman varalta.
Eteisvärinä	Joidenkin bisfosfonaattien käytön yhteydessä on raportoitu eteisvärinää (luokkavaikutus). Riskiä eteisvärinän mahdolliselle kehittymiselle alendronaatin käytön yhteydessä ei tunneta.
Yliherkkyysoireet	Lääkkeen käyttö on vasta-aiheista vaikuttaville aineille tai valmisteen sisältämille apuaineille yliherkkien potilaiden hoidossa. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: yliherkkyysoireet, kuten urtikaria ja angioedeema.
Silmiin liittyvät haittavaikutukset	Silmätulehdustapauksia on raportoitu (uveiitti, skleriitti, episkleriitti).

Merkittävät puuttuvat tiedot	Olemassa oleva tieto
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	Alendronihappoa sisältäviä valmisteita ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana. D-vitamiinijohdannaisien yliannostusta on vältettävä raskauden aikana, sillä sikiön pitkään jatkuva hyperkalsemia voi aiheuttaa fyysisiä ja henkisiä kehityshäiriöitä, supravalmulaarista aorttastenoosia ja retinopatiaa.
Käyttö alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa	Alendronihappoa sisältäviä valmisteita ei saa käyttää lasten ja nuorten hoidossa.

#### VI.4 Yhteenveto riskien minimoimiseen tähtävistä toimista jokaisen turvallisuuteen liittyvän huolenaiheen osalta

Kaikille lääkevalmisteille on laadittu valmisteyhteenveto (SmPC), jossa lääkäreille, farmasian ammattilaisille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille yksityiskohtaisesti kerrotaan lääkkeen käytöstä, siihen liittyvistä riskeistä, sekä suosituksista näiden riskien minimoimiseksi. Pakkausseloste (PL) on puolestaan kansantajuisella kielellä laadittu lyhennelmä SmPC:stä. Näissä tiedostoissa kerrotaan/esitetään rutiininomaiseen käyttöön tarkoitetut riskin minimointitoimet.

Tällä lääkkeellä ei ole muita riskin minimointitoimia.

Turvallisuusriski	Rutiininomaiset riskin minimointitoimet	Muut riskin minimointiin tähtävät toimet
Leukaluun osteonekroosi	Merkitseminen: Kyseistä riskiä on korostettu SmPC:n kohdissa 4.4 <i>Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</i> ja 4.8 <i>Haittavaikutukset</i> .  Reseptilääke.	Ei muita riskin minimointitoimia.
Hypokalsemia	Merkitseminen: Kyseistä riskiä on	Ei muita riskin minimointitoimia.

	<p>korostettu SmPC:n kohdissa 4.3 <i>Vasta-aiheet</i>, 4.4 <i>Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</i>, 4.8 <i>Haittavaikutukset</i> ja 4.9 <i>Yliannostus</i>.</p> <p>Reseptilääke.</p>	
<p>Ruokatorveen liittyvät haittavaikutukset (suun kautta annosteltavat valmisteet)</p>	<p>Merkitseminen: Kyseistä riskiä on korostettu SmPC:n kohdissa 4.3 <i>Vasta-aiheet</i>, 4.4 <i>Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</i>, 4.8 <i>Haittavaikutukset</i> ja 4.9 <i>Yliannostus</i>.</p> <p>Reseptilääke.</p>	<p>Ei muita riskin minimointitoimia.</p>
<p>Epätavalliset reisiluun murtumat</p>	<p>Merkitseminen: [Kohta 4.2 <i>Annostus ja antotapa</i>] sisältää tiedon, että jokaisen potilaan bisfosfonaattihoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava uudelleen säännöllisin välein. Tämä koskee etenkin tilannetta, kun hoito on jatkunut vähintään viiden vuoden ajan. Varoitus [Kohta 4.4 <i>Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</i>] epätavallisten reisiluun murtumien riskistä sekä riskin maininta luokkavaikutuksena SmPC:n haittavaikutusosiossa [Kohta 4.8 <i>Haittavaikutukset</i>].</p> <p>Reseptilääke.</p>	<p>Ei muita riskin minimointitoimia.</p>
<p>Eteisvärinä</p>	<p>Rutiininaiset lääketurvatoimet ovat riittävät alendronihapon ja sen D-vitamiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttöön liittyvien riskien tunnistamiseksi.</p> <p>Reseptilääke.</p>	<p>Ei muita riskin minimointitoimia.</p>
<p>Yliherkkyysoireet</p>	<p>Merkitseminen: Kyseistä riskiä on korostettu SmPC:n kohdissa 4.3 <i>Vasta-aiheet</i> ja 4.8 <i>Haittavaikutukset</i>.</p> <p>Reseptilääke.</p>	<p>Ei muita riskin minimointitoimia.</p>
<p>Silmiin liittyvät haittavaikutukset</p>	<p>Merkitseminen: Kyseistä riskiä on korostettu SmPC:n kohdissa 4.8 <i>Haittavaikutukset</i>.</p>	<p>Ei muita riskin minimointitoimia.</p>

	Reseptilääke.	
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	<p>Merkitseminen: Tietoa annetaan SmPC:n kohdassa 4.6 <i>Fertiliteetti, raskaus ja imetys</i>; alendronihappoa ja sen D-vitamiinia sisältäviä yhdistelmävalmisteita ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana.</p> <p>Reseptilääke.</p>	Ei muita riskin minimointitoimia.
Käyttö alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa	<p>Merkitseminen: Tietoa annetaan kohdassa 4.2. Alendronihappoa ja alendronihappo-/kolekalsiferoli-valmisteita ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon, sillä tiedot lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta pediatrian osteoporoosin hoidossa ovat puutteelliset.</p> <p><u>Lisäksi alendronihapon ja al fakalsidolin yhdistelmän käyttö</u> on vasta-aiheista lapsilla ja nuorilla. Vasta-aiheesta on myös maininta kohdassa 4.3.</p> <p>Reseptilääke.</p>	Ei muita riskin minimointitoimia.

#### VI.5 Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kehityssuunnitelma

Ei oleellinen.

#### VI.6 Yhteenvedo ajan kuluessa tehdyistä riskinhallintasuunnitelman muutoksista

Versio	Muutoksen syy	Muutoksen laatu	Kohdat
Versio 1.0, 21. helmikuuta 2012 koskien bisfosfonaatteja	Versio 1.0 oli kaikkia bisfosfonaatteja koskeva yhtenäinen EU-RMP (INN: alendronihappo, klodronihappo, pamidronihappo, risedronihappo). Lääkerekisteröinnistä vastaavien viranomaisten pyynnöstä laadittiin ensimmäinen alendronihappo,	Muodollinen muutos.	RMP:n laajuus, otsikko

	alendronihappo- /kolekalsiferolivalmisteita sekä alendronihapon ja alfakalsidolin yhdistelmiä koskeva RMP (versio 1.0, 6. elokuuta 2012).		
Versio 1.0, 6. elokuuta 2012 koskien alendronihappoa / alendronihappo- /kolekalsiferolivalmisteita sekä alendronihapon ja alfakalsidolin yhdistelmiä	Versio päivitettiin 2.0:ksi sen korostamiseksi, että alendronaattia ja sen yhdistelmiä koskeva EU- RMP on kaikkia bisfosfonaattia koskevan EU-RMP:n jatke.	Muodollinen muutos.	Versionumeron muutos kansisivulla ja ylätunnisteessa.
Versio 2.0, 6 elokuuta 2012 koskien alendronihappoa / alendronihappo- /kolekalsiferolivalmisteita sekä alendronihapon ja alfakalsidolin yhdistelmiä	Alendronihappo- /kolekalsiferoliyhdistelmällä suoritettu kliininen tehotutkimus oli saatettu loppuun.	RMP:hen lisättiin alendronihappo- /kolekalsiferoliyhdistelmällä suoritetusta kliinisestä tehotutkimuksesta saadut tiedot. Lisäksi RMP:tä päivitettiin vastaamaan uusinta ehdotettua EU:n RMP-mallipohjaa.	Kaikkia alakohtia on siirretty uusiin kohtiin ja/tai päivitetty verrattuna versio 2.0:aan, joka perustui GVP- mallipohjaan.  Osa II:n moduulia SIII "Altistus kliinisessä tutkimuksessa" ja osa VII:n liitteitä 3 ja 4 päivitettiin.