

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alendronic acid/Colecalciferol Teva, 70 mg/5600 RÜ tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (naatriumalendronaatmonohüdraadina) ja 5600 RÜ (140 mikrogrammi) kolekaltsiferooli (D<sub>3</sub>-vitamiin).

INN. *Acidum alendronicum, colecalciferolum.*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 11,2 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett

Valge või valkjaskapslikujuline tablett mõõtmetega ligikaudu 12,7 mm x 6,4 mm, mille ühel küljel on märgistus „A70“ ja teisel küljel „5600“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Menopausijärgse osteoporoosi ravi D-vitamiini vaeguse riskiga naistel, kes ei saa täiendavalt D-vitamiini.

Alendroonhappe ja kolekaltsiferooli kombinatsioon vähendab lülisamba ja reieluu proksimaalse osa murdude riski.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Soovitatav annus on üks Alendronic acid/Colecalciferol Teva tablett üks kord nädalas.

Patsiendile tuleb selgitada, et kui nad unustavad Alendronic acid/Colecalciferol Teva annuse võtmata, siis tuleb võtta üks tablett järgmisel hommikul pärast seda, kui see talle meenus. Samal päeval ei tohi võtta kahte tabletti, kuid edaspidi tuleb ravimit manustada esialgselt plaanitud päeval kord nädalas.

Lähtuvalt osteoporoosi haiguskulust on Alendronic acid/Colecalciferol Teva ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks. Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata, kaaludes Alendronic acid/Colecalciferol Teva võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Juhul kui dieedist tulenevalt ei sisalda toit piisavalt kaltsiumi, peavad patsiendid lisaks saama kaltsiumipreparaate (vt lõik 4.4). Alendronic acid/Colecalciferol Teva's sisalduva 5600 RÜ D<sub>3</sub>-vitamiini üks kord nädalas manustamise ekvivalentsust igapäevase 800 RÜ D-vitamiini manustamisega ei ole uuritud.

#### *Eakad:*

Kliinilistes uuringutes ei esinenud vanusega seotud erinevust alendronaadi efektiivsuses või ohutuses. Seetõttu ei ole eakatel patsientidel vaja annust korrigeerida.

#### *Neerukahjustus:*

Alendronic acid/Colecalciferol Teva't ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR) on alla 35 ml/min, sest kliiniline kogemus on ebapiisav. Patsientidel GFR-iga üle 35 ml/min ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

#### *Lapsed:*

Alendronic acid/Colecalciferol Teva ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Alendronic acid/Colecalciferol Teva't ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel lastel andmete puudumise tõttu.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Alendronaadi piisava imendumise tagamiseks:

Alendronic acid/Colecalciferol Teva tuleb sisse võtta ainult veega (mitte mineraalveega), vähemalt 30 minutit enne päeva esimest sööki, jooki või muu ravimi (sh antatsiidide, kaltsiumipreparaatide ja vitamiinide) võtmist. Teised joogid (ka mineraalvesi), toit ja mõned ravimid võivad vähendada alendronaadi imendumist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Selleks, et vähendada söögitoru võimalike ärritusnähtude ja sellega seotud kõrvaltoimete teket (vt lõik 4.4), tuleb täpselt kinni pidada järgmistest soovitustest:

- Alendronic acid/Colecalciferol Teva tuleb sisse võtta vahetult pärast hommikust ülestõusmist koos klaasitäie veega (vähemalt 200 ml).
- Alendronic acid/Colecalciferol Teva't peab kindlasti tervelt alla neelama. Patsiendid ei tohi tabletti purustada ega närida või lasta tablettil suus lahustuda, sest see võib põhjustada orofarüingealse piirkonna haavandumist.
- Patsient ei tohi pikali heita enne, kui on söönud päeva esimese eine.
- Patsient ei tohi pikali heita vähemalt 30 minutit pärast Alendronic acid/Colecalciferol Teva võtmist.
- Alendronic acid/Colecalciferol Teva't ei tohi võtta enne magamaminekut või hommikul enne voodist tõusmist.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Söögitoru kahjustused ja muud söögitoru tühjenemist takistavad seisundid, nt striktuur või akalaasia.
- Võimetus seista või istuda sirgelt vähemalt 30 minutit järjest.
- Hüpokaltseemia.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Alendronaat*

##### *Seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed*

Alendronaat võib põhjustada seedetrakti ülaosa limaskesta lokaalseid ärritusnähte. Kuna alendronaat võib põhjustada olemasoleva haiguse süvenemist, siis peab ravimit ettevaatusega manustama patsientidele, kellel esineb seedetrakti ülaosas probleeme, nagu neelamisraskus, söögitoru haigus, gastriit, duodeniit, haavandid või viimase aasta jooksul esinenud raske seedetrakti haigus, nagu seedehaavand või seedetrakti verejooks või seedetrakti ülaosa operatsioon, v.a püloroplastika (vt

lõik 4.3). Patsientidel, kellel on diagnoositud Barretti söögitoru, tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt kaaluda alendronaadist saadavat kasu ja võimalikke riske.

Alendronaadiga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi söögitoru kõrvaltoimeid (mõnikord raskeid ja hospitaliseerimist nõudvaid): ösofagiit, söögitoruhaavandid ja -erosioonid, mis on harva viinud söögitorustriktuuri tekkeni. Seetõttu peavad arstid olema valvsad kõigi sümptomite suhtes, mis viitavad söögitoru võimalikule kahjustusele. Patsientidele tuleb selgitada, et söögitoru ärritusnähtude (nagu neelamisraskus, valu neelamisel või rinnaku taga või kõrvetised või nende ägenemine) tekkimisel tuleb alendronaadi kasutamine lõpetada ja pöörduda arsti poole (vt lõik 4.8).

Raskete seedetrakti kõrvaltoimete tekkeht tundub olevat suurem patsientidel, kes ei võta alendronaati vastavalt juhistele ja/või jätkavad ravimi kasutamist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Seetõttu on väga tähtis anda patsiendile põhjalik alendronaadi kasutamise õpetus ja jälgida, et patsient juhistest õigesti aru saaks (vt lõik 4.2). Patsientidele tuleb selgitada, et nende juhiste mittejärgimisel suureneb söögitoru kõrvaltoimete risk.

Harva (alendronaadi turuletuleku järgselt) on teatatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekkest, millest mõned olid rasked ja komplitseerunud, kuigi laiahaardelistes kliinilistes uuringutes riski suurenemist ei täheldatud (vt lõik 4.8).

#### *Lõualuu osteonekroos*

Eelkõige intravenoosselt manustatavaid bisfosfonaate sisaldavaid raviskeeme saavatel vähihaigetel on kirjeldatud lõualuu osteonekroosi, mis on üldjuhul seotud hambaekstraktsiooni ja/või paikse infektsiooniga (sh osteomüeliit). Paljud neist patsientidest said ka kemoteraapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosi on kirjeldatud ka suukaudseid bisfosfonaate saavatel osteoporoosiga patsientidel.

Hinnates iga patsiendi individuaalset riski lõualuu osteonekroosi tekkeks, tuleb arvesse võtta järgnevaid riskitegureid:

- bisfosfonaadi tugevus (kõrgeim zoledronhappel), manustamistee (vt eespool) ja kumulatiivne annus
- vähk, kemoteraapia, kiiritusravi, kortikosteroidid, suitsetamine
- anamneesis stomatoloogiline haigus, halb suuõõne hügieen, periodondi haigus, invasiivsed hambaravi protseduurid ja halvasti sobituvad proteesid.

Halva hammaste seisukorraga patsientidel tuleb kaaluda preventiivset hambaravi enne ravi alustamist suukaudsete bisfosfonaatidega.

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest hambaravi protseduuridest. Patsientidel, kellel tekib bisfosfonaatravi ajal lõualuu osteonekroos, võivad kirurgilised hambaravi protseduurid seisundit halvendada. Hambaravi protseduure vajavate patsientide kohta puuduvad andmed, mis näitaksid, kas bisfosfonaatravi lõpetamine vähendab lõualuu osteonekroosi riski. Iga patsiendi raviplaan peab põhinema raviarsti kliinilisel hinnangul, mis arvestab individuaalset kasu ja riski suhet.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb kõikidel patsientidel soovitada järgida head suuhügieeni, käia regulaarselt hammaste kontrollis ja teatada igast suuõõne sümptomist, nagu hammaste liikumine, valu või turse.

#### *Väliskuumekanalite osteonekroos*

Bisfosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuumekanalite osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvedega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

#### *Skeletilihaste valu*

Bisfosfonaate kasutavatel patsientidel on kirjeldatud luu-, liigese- ja/või lihaskahjustusi. Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on need sümptomid harva olnud raskekujulised ja/või liikumisvõimetust põhjustavad (vt lõik 4.8). Sümptomite avaldumise aeg varieerus ühest päevast mitme kuuni pärast ravi alustamist. Enamikul patsientidest leevendusid sümptomid pärast ravi lõpetamist. Osadel patsientidel kordusid sümptomid sama ravimi või mõne teise bisfosfonaadi uuesti kasutusele võtmisel.

#### *Reieluu atüüpilised murrud*

Eeskätt pikaajalist osteoporoosi bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörliit kuni ülalpool põndaulist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist. Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

#### *Neerupuudulikkus*

Alendronic acid/Colecalciferol Teva't ei soovitata kasutada neerukahjustuse korral, kui GFR on alla 35 ml/min (vt lõik 4.2).

#### *Luu ja mineraalainete metabolism*

Tuleb arvestada, et osteoporoos võib tekkida ka teistel põhjustel kui östrogeeni defitsiit ja vananemine.

Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne Alendronic acid/Colecalciferol Teva'ga ravi alustamist (vt lõik 4.3). Teised mineraalainete metabolismi häired (nt D-vitamiini defitsiit ja hüpoparatiroidism) peavad samuti olema efektiivselt korrigeeritud enne Alendronic acid/Colecalciferol Teva'ga ravi alustamist. D-vitamiini sisaldus preparaadis Alendronic acid/Colecalciferol Teva ei ole piisav D-vitamiini defitsiidi korrigeerimiseks. Sellises seisundis patsiente tuleb Alendronic acid/Colecalciferol Teva kasutamise ajal jälgida hüpokaltseemia sümptomite suhtes ja mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

Kuna alendronaat suurendab luu mineraalset tihedust, võib tekkida seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisisalduse vähenemine, eriti glükokortikosteroidide kasutavatel patsientidel, kellel võib olla vähenenud kaltsiumi imendumine. See on tavaliselt kerge ja asümptomaatiline. Siiski on teatatud ka harvadest sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest, mis on mõnikord olnud tõsised ja tihti ilmnenuid soodustavate seisundite olemasolu korral (nt hüpoparatiroidism, D-vitamiini defitsiit ja kaltsiumi imendumishäire) (vt lõik 4.8).

#### *Kolekaltsiferool*

D<sub>3</sub>-vitamiin võib suurendada hüperkaltseemiat ja/või hüperkaltsiuuriat, kui seda manustatakse kaltsitriooli reguleerimata üleproduktiooniga seotud haiguse korral (nt leukeemia, lümfoom, sarkoidoos). Neil patsientidel tuleb jälgida kaltsiumisisaldust uriinis ja seerumis.

Imendumishäiretega patsientidel ei pruugi D<sub>3</sub>-vitamiin piisavalt imenduda.

#### *Abiained*

See ravimpreparaat sisaldab sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraasi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### *Alendronaat*

Toit ja jook (sh mineraalvesi), kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja mõned suukaudselt manustatavad ravimid mõjutavad samaaegselt võetuna tõenäoliselt alendronaadi imendumist. Seetõttu peab alendronaadi ja teiste suukaudsete ravimite manustamise vahele jääma vähemalt 30 minutit (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kuna mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamist seostatakse seedetrakti ärritusnähtudega, peab olema ettevaatlik nende samaaegsel kasutamisel koos alendronaadiga.

#### *Kolekaltsiferool*

D-vitamiini imendumist võivad takistada Olestra, mineraalõlid, orlistaat ja sapphapete sekvestrandid (nt kolestüramiin, kolestipool). D-vitamiini katabolismi võivad suurendada antikonvulsandid, tsimetidiin ja tiasiidid. Täiendavate D-vitamiini preparaatide kasutamine otsustatakse individuaalselt.

Tiasiiddiureetikumravi puhul, millega kaasneb kaltsiumi väljaviimine uriiniga, on soovitatav jälgida kaltsiumi kontsentratsioone seerumis.

Glükokortikoidide samaaegne kasutamine võib nõrgendada D-vitamiini toimet.

Digitaalset ja teisi südame glükosiide sisaldavate ravimite kasutamisel võib D-vitamiini manustamine suurendada riski digitaalse intoksikatsiooni tekkeks (arütmia). Vajalik on range arstlik järelevalve koos kaltsiumi kontsentratsioonide määramisega seerumis ja vajadusel EKG monitooringuga.

Tsütostaatikum aktinomütsiin ja imidasooli tüüpi seenevastased ravimid häirivad D-vitamiini aktiivsust, pärssides 25-hüdroksüvitamiin D konverteerimist 1,25-dihüdroksüvitamiin D'ks neeruensüüm 25-hüdroksüvitamiin D 1-hüdroksülaasi vahendusel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Alendronic acid/Colecalciferol Teva on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistel ning seetõttu ei tohi seda kasutada rasedatel ega imetavatel naistel.

#### *Rasedus*

Alendronic acid/Colecalciferol Teva kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed alendronaadiga ei näita otsustavat kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule või postnataalsele arengule. Tiinetele rottidele manustatud alendronaat põhjustas hüperkaltseemia seotud düstookiat (vt lõik 5.3). Loomkatsed D vitamiini suurte annustega on näidanud hüperkaltseemia teket ja kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas alendronaat eritub inimese rinnapiima. Kolekaltsiferool ja mõned selle aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima.

#### *Fertiilsus*

Bisfosfonaadid ühenduvad luukoega, kust nad järk-järgult vabanevad aastate jooksul. Inimese luukoos oleva bisfosfonaadi hulk ja seeläbi ka kogus, mis eritub tagasi vereringesse, on otseselt seotud bisfosfonaatide kasutamise perioodi ja annusega (vt lõik 5.2). Ohtude kohta inimese lootele puuduvad andmed. Siiski on teoreetiline risk loote kahjustamiseks, peamiselt luustiku osas, kui naine rasestub peale ravikuuri bisfosfonaatidega. Riski sõltuvust sellest, milline on aeg bisfosfonaatravi lõppemise ja rasestumise vahel, millist bisfosfonaati kasutati ja milline oli manustamistee (intravenoosne või suukaudne), ei ole uuritud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Alendronic acid/Colecalciferol Teva ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Teatud kõrvaltoimed (nt hägune nägemine, pearinglus ja tugev luu-, lihas- või liigesevalu (vt lõik 4.8)), mida on kirjeldatud Alendronic acid/Colecalciferol Teva kasutamisel, võivad mõnedel patsientidel mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini on teatatud seedetrakti ülaosa kõrvaltoimetest, sh kõhuvalu, düspepsia, söögitoruhaavand, düsfaagia, kõhupuhitus ja maohappe regurgitatsioonid (> 1%).

Allpool on kirjeldatud kõrvaltoimeid, mis esinesid alendronaadi kasutamisel kliinilistes uuringutes ja/või turuletuleku järgselt.

Alendronaadi ja kolekaltsiferooli kombinatsiooni kasutamisel ei ole täiendavaid kõrvaltoimeid ilmnenud.

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Immuunsüsteemi häired:</b>	<i>Harv:</i> ülitundlikkusreaktsioonid, sh urtikaaria ja angioödeem
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired:</b>	<i>Harv:</i> sümptomaatiline hüpokaltseemia, tihti predisponeerivate seisundite esinemisel <sup>1</sup>
<b>Närvisüsteemi häired:</b>	<i>Sage:</i> peavalu, pearinglus <sup>2</sup> <i>Aeg-ajalt:</i> düsgeusia <sup>2</sup>
<b>Silma kahjustused:</b>	<i>Aeg-ajalt:</i> silmapõletik (uveiit, skleriit või episkleriit)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused:</b>	<i>Sage:</i> peapööritus <sup>2</sup>
<b>Seedetrakti häired:</b>	<i>Sage:</i> kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, flatulents, söögitoru haavand <sup>3</sup> , düsfaagia <sup>3</sup> , kõhupuhitus, maohappe regurgitatsioonid <i>Aeg-ajalt:</i> iiveldus, oksendamine, gastriit, ösofagiit <sup>3</sup> , söögitoru erosioonid <sup>3</sup> , meleena <sup>2</sup> <i>Harv:</i> söögitoru striktuur <sup>3</sup> , orofarüingeaalne haavand <sup>3</sup> , seedetrakti ülaosa PHV (perforatsioon, haavand, veritsus) <sup>1</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</b>	<i>Sage:</i> alopeetsia <sup>2</sup> , kihelus <sup>2</sup> <i>Aeg-ajalt:</i> lööve, erüteem <i>Harv:</i> valgusülitundlikkuslööve, rasked nahareaktsioonid sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs <sup>4</sup>
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</b>	<i>Väga sage:</i> lihas-skeleti (luude, lihaste või liigeste) valu, mis mõnikord võib olla tugev <sup>1,2</sup> <i>Sage:</i> liigeste turse <sup>1</sup> <i>Harv:</i> lõualuu osteonekroos <sup>1,4</sup> , atüüpiline subtrohhanteerne või diafüsaalne reieluu murd (bisfosfonaatide klassiefekt) <sup>5</sup> <i>Väga harv:</i> väliskulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</b>	<i>Sage:</i> asteenia <sup>2</sup> , perifeersed tursed <sup>2</sup> <i>Aeg-ajalt:</i> mööduvad sümptomid, nt akuutse faasi reaktsioonina (müalgia, halb enesetunne ja harvadel juhtudel ka palavik), tüüpiliselt seoses ravi alustamisega <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vt lõik 4.4.  
<sup>2</sup> Esinemissagedus oli kliinilistes uuringutes platseebo ja ravimi grupis sarnane.  
<sup>3</sup> Vt lõigud 4.2 ja 4.4.  
<sup>4</sup> See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse seire käigus. Esinemissagedus „harv“ tuletati vastavate kliiniliste uuringute põhjal.  
<sup>5</sup> Kindlaks tehtud turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### *Alendronaat*

Suukaudse üleannustamise korral võivad tekkida hüpokaltseemia, hüpofosfateemia ja seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, nagu maoärritus, kõrvetised, ösofagiit, gastriit või seedetrakti haavand.

Alendronaadi üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Alendronic acid/Colecalciferol Teva üleannustamise korral tuleks alendronaadi sidumiseks anda patsiendile piima või antatsiide. Söögitoru ärritusnähtude tekkeohu tõttu tuleb vältida oksendamise esilekutsumist ja haige peab jääma täielikult püstiasendisse.

### *Kolekaltsiferool*

D-vitamiini toksilisust ei ole dokumenteeritud pikaajalise ravi jooksul üldiselt tervetel täiskasvanutel annustes alla 10 000 RÜ ööpäevas. Tervete täiskasvanutega läbi viidud kliinilises uuringus ei seostatud D<sub>3</sub>-vitamiini ööpäevaste annuste 4000 RÜ manustamist kuni viie kuu jooksul hüperkaltsiuria või hüperkaltseemia tekkega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaatide kombinatsioonid, ATC-kood: M05BB03

Alendronic acid/Colecalciferol Teva on kombinatsioonitablett, mis sisaldab kahte toimeainet – alendronaatnaatriummonohüdraati ja kolekaltsiferooli (D<sub>3</sub>-vitamiin).

### *Alendronaat*

Alendronaatnaatrium on bisfosfonaat, mis pärsib osteoklastidega seotud luuresorptsiooni ning ei oma otsesest toimet luu moodustumisele. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud, et alendronaat koguneb eelistatult aktiivse resorptsiooni kohtadesse, pärssides osteoklastide aktiivsust. Kuid osteoklastide juurdetekkimine või kinnitumine ei muutu. Alendronaatravi ajal moodustunud luu on normaalse kvaliteediga.

### *Kolekaltsiferool (D<sub>3</sub>-vitamiin)*

D<sub>3</sub>-vitamiin tekib nahas ultraviolettkiirguse toimel 7-dehüdrokolesterooli muutumisel D<sub>3</sub>-vitamiiniks. Piisava päikesevalguse puudumisel on D<sub>3</sub>-vitamiin asendamatu toitainet. D<sub>3</sub>-vitamiin muutub maksas 25-hüdroksüvitamiin D<sub>3</sub>'ks, mis talletatakse kuni kasutamiseni. Neerudes toimuv muutumine aktiivseks kaltsiumi mobiliseerivaks hormooniks 1,25-dihüdroksüvitamiin D<sub>3</sub>'ks (kaltsitriool) on täpselt reguleeritud. 1,25-dihüdroksüvitamiin D<sub>3</sub> põhiline toime on suurendada nii kaltsiumi kui fosfaadi imendumist soolest ning reguleerida ka seerumi kaltsiumisisaldust ning kaltsiumi ja fosfaadi renaalset eritumist, luu moodustumist ja resorptsiooni.

D<sub>3</sub>-vitamiin on vajalik normaalseks luu moodustumiseks. D-vitamiini defitsiit tekib juhul, kui päikesevalgus ja vitamiini saamine toiduga ei ole piisavad. Vaegus on seotud negatiivse kaltsiumitasakaalu, luukoe hõrenemise ja suurenenud luumurruriskiga. Rasketel juhtudel kujunevad vaeguse tagajärjel sekundaarne hüperparatüreoidism, hüpofosfateemia, proksimaalsete lihaste nõrkus ja osteomalaatsia, mis veelgi suurendavad kukkumiste ja luumurdude ohtu osteoporoosiga isikutel. D-vitamiini täiendav manustamine vähendab loetletud riske ja nende tagajärgi.

Osteoporoosi kriteeriumiks on luu mineraalse tiheduse (LMT) langus lülisambas või reieluu proksimaalses osas 2,5 standardhälbe võrra võrreldes keskmisega tervete noorte populatsioonis või luuhõrenemisest tingitud luumurd olenemata LMT väärtusest.

### *Alendronic acid/Colecalciferol Teva uuringud*

Alendronic acid/Colecalciferol Teva (alendronaat 70 mg/ D<sub>3</sub>-vitamiin 2800 RÜ ja alendronaat 70 mg/ D<sub>3</sub>-vitamiin 5600 RÜ) toimet D-vitamiini sisaldusele on demonstreeritud 15-nädalases mitmes riigis

läbi viidud uuringus, kus osales 476 osteoporoosiga postmenopausis euroopa (kaukaasia) rassist naist (uuringueelne seerumi 25-hüdroksüvitamiin D keskmine sisaldus 18,76 nanogrammi/ml, vahemik 9,0...47,7 nanogrammi/ml; vanus: keskmiselt 63 aastat, vahemik 42...93 aastat). Patsiendid said Alendronic acid/Colecalciferol Teva väiksemat tugevust (70 mg/2800 RÜ) (n=157), suuremat tugevust (70 mg/5600 RÜ) (n=161) või FOSAMAX'i (alendronaat) 70 mg (n=158) üks kord nädalas; täiendav D-vitamiini preparaatide manustamine oli keelatud. Kõigile patsientidele manustati aga lisaks suukaudselt kaltsiumi annuses 500 mg ööpäevas. Patsiendid olid kohustatud kinni pidama dieedipiirangutest ja piirama otsese päikesevalguse käes viibimist. Pärast 15 ravinädala möödumist oli keskmine seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus oluliselt suurem Alendronic acid/Colecalciferol Teva (70 mg/2800 RÜ) rühmas (24,07 nanogrammi/ml) ja (70 mg/5600 RÜ) rühmas (28,13 nanogrammi/ml) võrreldes ainult alendronaati saanute rühmaga (18,07 nanogrammi/ml).

D-vitamiini langusega (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus < 37,5 nanomooli/l [< 15 nanogrammi/ml]) patsientide arv vähenes 15 nädalaga olulisel määral: 75,06% võrra Alendronic acid/Colecalciferol Teva (70 mg/2800 RÜ) rühmas ja 87,44% võrra Alendronic acid/Colecalciferol Teva (70 mg/5600 RÜ) rühmas vs. ainult alendronaati saanute rühmas (vastavalt 8,8% ja 4,7% vs. 37,0%).

D-vitamiini defitsiidiga (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus < 22,5 nanomooli/l [< 9 nanogrammi/ml]) patsientide arv vähenes olulisel määral: 63,44% võrra Alendronic acid/Colecalciferol Teva (70 mg/2800 RÜ) rühmas vs. ainult alendronaati saanute rühmas (vastavalt 5,1% vs. 15,1%).

D-vitamiini defitsiidi tekkerisk (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus [< 9 nanogrammi/ml]) vähenes oluliselt Alendronic acid/Colecalciferol Teva (70 mg/5600 RÜ) rühmas (82,57%) vs. ainult alendronaati saanute rühmas (vastavalt 2,7% vs. 15,1%).

#### *Alendronaadi uuringud*

Alendronaadi üks kord nädalas 70 mg (n=519) ja alendronaadi 10 mg ööpäevas (n=370) terapeutilist ekvivalentisust demonstreeriti 1-aastases multitsentrilises uuringus osteoporoosiga postmenopausis naistel. Aasta möödudes oli lülisamba nimmepiirkonna luu mineraalne tihedus võrreldes algväärtusega tõusnud 70 mg üks kord nädalas ravigrupis 5,1% (95% CI: 4,8%, 5,4%) ning 10 mg üks kord ööpäevas ravigrupis 5,4% (95% CI: 5,0%, 5,8%). Keskmine LMT tõus reieluukaelas oli 70 mg üks kord nädalas ja 10 mg üks kord ööpäevas gruppides vastavalt 2,3% ja 2,9% ning reieluu proksimaalses osas 2,9% ja 3,1%. Luustiku teistes piirkondades oli luu mineraalse tiheduse tõus mõlemas ravigrupis samuti sarnane.

Alendronaadi toimet luumassile ja luumurdude esinemissagedusele hinnati postmenopausis naistel kahes sarnase ülesehitusega esimeses efektiivsuse uuringus (n=994) ja samuti FIT-uuringus (*Fracture Intervention Trial*) (Luumurdude vältimise uuring, n=6459).

Esimestes efektiivsuse uuringutes suurenes kolmandal raviaastal keskmine LMT alendronaati 10 mg ööpäevas saanud patsientidel lülisambas, reieluukaelas ja reieluupes vastavalt 8,8%, 5,9% ja 7,8% võrreldes platseebot saanutega. Üldine LMT suurenes samuti märkimisväärselt. Alendronaadiga ravitud patsientide hulgas vähenes ühe või enama lülimurruga patsientide osakaal 48% (alendronaadi grupis 3,2% vs. platseebogrupis 6,2%) võrreldes platseebot saanutega. Nende uuringute 2-aastases lisauuringus suurenes jätkuvalt lülisamba ja reieluue luu mineraalne tihedus ning säilis reieluukaela ning üldine luu mineraalne tihedus.

FIT koosnes kahest platseebokontrollitud uuringust alendronaadiga üks kord ööpäevas (5 mg ööpäevas kahe aasta jooksul ja 10 mg ööpäevas kas ühe või kahe lisa aasta jooksul):

- FIT 1: Kolmeaastane uuring 2027 patsiendiga, kellel oli vähemalt üks eelnev lülisamba (kompresioon)murd. Selles uuringus vähendas alendronaat üks kord ööpäevas manustatuna  $\geq 1$  uue lülisamba murru esinemissagedust 47% võrra (alendronaadi grupis 7,9% vs. platseebogrupis 15,0%). Lisaks leiti statistiliselt oluline reieluu proksimaalse osa murdude esinemissageduse vähenemine (1,1% vs. 2,2%, esinemissageduse vähenemine 51%).



- FIT 2: Nelja-aastane uuring 4432 patsiendiga, kellel oli madal luu mineraalne tihedus, kuid polnud eelnevaid lülisamba murdusid. Selles uuringus leiti osteoporoosiga naiste (37% üldpopulatsioonist vastas ülaltoodud osteoporoosi kriteeriumile) alagrupi analüüsimisel oluline erinevus reieluu proksimaalse osa murdude (alendronaadi grupis 1,0% vs. platseebogrupis 2,2%, esinemissageduse vähenemine 56%) ning  $\geq 1$  lülisamba murru esinemissageduses (2,9% vs. 5,8%, esinemissageduse vähenemine 50%).

#### *Muutused laboratoorseset analüüsid*

Kliinilistes uuringutes on täheldatud asümptomaatilist, vähest ja mööduvat kaltsiumi- ja fosfaadisisalduse vähenemist seerumis vastavalt ligikaudu 18%-l ja 10%-l alendronaati (10 mg ööpäevas) ning ligikaudu 12%-l ja 3%-l platseebot saanud haigetel. Seerumi kaltsiumisisalduse vähenemine kuni väärtuseni  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) ja fosfaadisisalduse vähenemine kuni väärtuseni  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) esines siiski mõlemas grupis võrdse sagedusega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Alendronaat*

#### Imendumine

Veenisisesele referentsannusele vastavalt oli ööjärgse tühja kõhuga ja kaks tundi enne standardset hommikueinet 5...70 mg annuste suukaudsel manustamisel alendronaadi keskmine biosaadavus naistel 0,64%. Alendronaadi manustamisel üks tund või pool tundi enne standardset hommikueinet ravimi biosaadavus vähenes ning oli vastavalt 0,46% ja 0,39%. Osteoporoosi uuringutes oli alendronaat efektiivne, kui seda manustati vähemalt 30 minutit enne päeva esimest sööki või jooki.

Alendronaat Alendronic acid/Colecalciferol Teva (70 mg/5600 RÜ) kombinatsioonitahvel on bioekvivalentne alendronaadi 70 mg tahvelile.

Koos hommikueiniga või kuni kaks tundi pärast einet manustamisel oli biosaadavus väga madal. Alendronaadi manustamisel koos kohvi või apelsinimahlaga vähenes biosaadavus ligikaudu 60%.

Tervetele vabatahtlikele suukaudselt manustatud prednisoon (20 mg kolm korda ööpäevas 5 päeva jooksul) ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt alendronaadi suukaudset biosaadavust (suurenes keskmiselt 20...44%).

#### Jaotumine

Uuringud rottidega näitavad, et pärast 1 mg/kg veenisest manustamist võib alendronaati ajutiselt leida pehmetes kudedes, kuid seejärel jaotub ta kiiresti luudesse või eritub uriiniga. Keskmine jaotusruumala püsikontsentratsioonil, kui luu välja arvata, on inimesel vähemalt 28 liitrit. Alendronaadi kontsentratsioon plasmas pärast raviannuse suukaudset manustamist on määramiseks liiga madal ( $< 5$  nanogrammi/ml). Seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 78%.

#### Biotransformatsioon

Andmed alendronaadi metaboliseerumise kohta loomade või inimeste organismis puuduvad.

#### Eritumine

Pärast ühekordset veenisest [ $^{14}\text{C}$ ]alendronaadi manustamist eritus 72 tunniga ligikaudu 50% radioaktiivsusest uriiniga; väljaheites ei leitud radioaktiivsust üldse või leiti vähesel määral. Pärast ühekordset 10 mg alendronaadi veenisest manustamist oli renaalne kliirens 71 ml/min ning süsteemne kliirens ei ületanud 200 ml/min. Pärast veenisest manustamist vähenes plasmakontsentratsioon 6 tunniga rohkem kui 95%. Terminaalne poolväärtusaeg inimesel on rohkem kui 10 aastat, peegeldades alendronaadi vabanemist luustikust. Alendronaat ei eritu rottidel neerude happeliste või aluseliste transpordisüsteemide kaudu ja seega eeldatavasti ei mõjuta teiste ravimite eritumist nende süsteemide kaudu ka inimesel.

### *Kolekaltsiferool*

### Imendumine

Alendronic acid/Colecalciferol Teva manustamisel tervetele täiskasvanutele (meestele ja naistele) pärast üleöö söömata olemist oli D<sub>3</sub>-vitamiini keskmine seerumi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC<sub>0-72</sub> tundi) 426,671 nanogrammi h/ml (endogeense D<sub>3</sub>-vitamiini sisalduse suhtes korrigeeritud algväärtus). D<sub>3</sub>-vitamiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) oli 12,335 nanogrammi/ml ja keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T<sub>max</sub>) oli 13,91 tundi. Alendronic acid/Colecalciferol Teva's sisalduva 5600 RÜ D<sub>3</sub>-vitamiini biosaadavus sarnaneb biosaadavusega eraldi manustatud 5600 RÜ D<sub>3</sub>-vitamiinist.

### Jaotumine

D<sub>3</sub>-vitamiin imendub vereringesse külomikronite koosseisus. D<sub>3</sub>-vitamiin jaotub kiiresti, peamiselt maksa, kus metaboliseerub 25-hüdroksüvitamiin D<sub>3</sub>'ks, mis on peamiseks talletumisühendiks. Väiksemates kogustes jaotub rasv- ja lihaskoesse, kus talletatakse D<sub>3</sub>-vitamiinina hilisemaks vabastamiseks vereringesse. Tsirkuleeriv D<sub>3</sub>-vitamiin on seotud D-vitamiini siduva valguga.

### Biotransformatsioon

D<sub>3</sub>-vitamiin metaboliseerub kiiresti maksas hüdroksüleerumise teel 25-hüdroksüvitamiin D<sub>3</sub>'ks ja seejärel neerudes 1,25-dihüdroksüvitamiin D<sub>3</sub>'ks, mis on bioloogiliselt aktiivne vorm. Edasine hüdroksüleerumine leiab aset enne eritumist. Väike protsent D<sub>3</sub>-vitamiinist läbib enne eritumist glükuronidatsiooni.

### Eritumine

Kui tervetele inimestele manustati radioaktiivset D<sub>3</sub>-vitamiini, oli 48 tunni möödudes keskmine radioaktiivsus uriinis 2,4% ja 4 päeva möödudes keskmine radioaktiivsus roojas 4,9%. Mõlemal juhul eritunud radioaktiivsus pärines peaaegu eranditult lähtemetaboliitidest.

### Neerukahjustus

Prekliinilised uuringud on näidanud, et alendronaat, mis ei deponeeru luudes, eritub kiiresti uriiniga. Pärast pikaajalist kumulatiivsete annuste (kuni 35 mg/kg) veenisest manustamist loomadele ei ilmnenud küllastumist luudes. Kuigi vastav kliiniline informatsioon puudub, on väga tõenäoline, et neerufunktsiooni häirega patsientidel väheneb alendronaadi eritumine neerude kaudu sarnaselt loomadele. Seetõttu on neerufunktsiooni häirega haigetel oodata alendronaadi mõnevõrra suuremat kuhjumist luudes (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Alendronaadi ja kolekaltsiferooli kombinatsiooniga ei ole mittekliinilisi uuringuid läbi viidud.

### Alendronaat

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud rottidega on näidanud, et tiinuse ajal manustatav alendronaat võib põhjustada emasloomal hüpokaltseemiast tingitud düstookiat. Suurte annuste manustamisel rottidele suurenes loote mittetäieliku luustumise esinemissagedus. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada.

### Kolekaltsiferool

Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksilisus inimesele soovitatud terapeutilistest annustest tunduvalt suuremate annuste kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E572)  
Sahharoos  
Kopovidoon (E1201)  
Butüülhüdrosütolueen (BHT) (E321)  
Keskmise ahelaga triglütseriidid  
Polüvinüülalkohol - osaliselt hüdrolüüsitud  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk (E553b)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Al/PVC - Al blistrid karbis. Pakendi suurused: 4, 4 x 1, 4 (kalenderpakend), 12, 12 (kalenderpakend), 16, 24 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TEVA Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

839414

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.10.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2016