

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 RÜ tabletid

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 RÜ tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 70 mg/2800 RÜ tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (naatriumalendronaatühühüdraadina) ja 70 mikrogrammi (2800 RÜ) kolekaltsiferooli (D3-vitamiin).

Üks 70 mg/5600 RÜ tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (naatriumalendronaatühühüdraadina) ja 140 mikrogrammi (5600 RÜ) kolekaltsiferooli (D3-vitamiin).

INN: *Acidum alendronicum, colecalciferolum*

#### Taedaolevat toimet omavad abiained:

Iga 70 mg/2800 RÜ tablett sisaldab kuni 90 mg veevaba laktoosi, 1,67 mg naatriumi ja 13,7 mg sahharoosi.

Iga 70 mg/5600 RÜ tablett sisaldab kuni 64 mg veevaba laktoosi, 1,67 mg naatriumi ja 27,5 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 RÜ: pikliku kujuga, valged või valkjad kaksikkumerad tabletid, graveeringuga „2800“ ühel küljel, tableti mõõtmed: pikkus 12,3±0,2 mm ja laius 6,5±0,2 mm.

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 RÜ: pikliku kujuga, valged või valkjad kaksikkumerad tabletid, graveeringuga „5600“ ühel küljel, tableti mõõtmed: pikkus 11,4±0,2 mm ja laius 7,2±0,2 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Menopausijärgse osteoporoosi ravi D-vitamiini vaeguse riskiga naistel. See vähendab lülisamba ja reieluu proksimaalse osa murdude riski.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Soovitatav annus on üks tablett üks kord nädalas.

Patsientidele tuleb selgitada, et kui nad unustavad Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva annuse võtmata, siis tuleb üks tablett sisse võtta meenumisele järgneval hommikul. Samal päeval ei tohi võtta sisse kahte tabletti, kuid edaspidi tuleb ravimit manustada esialgselt plaanitud päeval kord nädalas.

Lähtuvalt osteoporoosi haiguse kulust on Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks. Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt, kaaludes Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti 5 või enama kasutusaasta järel.

Juhul kui dieedist tulenevalt ei sisalda toit piisavalt kaltsiumi, peavad patsiendid lisaks saama kaltsiumipreparaate (vt lõik 4.4).

D-vitamiini täiendava manustamise üle tuleb otsustada individuaalselt, võttes arvesse D-vitamiini saamist vitamiinipreparaatidest ja toidulisanditest.

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 RÜ tabletid  
Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 RÜ tablettides oleva 2800 RÜ D3-vitamiini kord nädalas manustamise ekvivalentsust ei ole uuritud igapäevase 400 RÜ D-vitamiini manustamisega.

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 RÜ tabletid  
Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 RÜ tablettides oleva 5600 RÜ D3-vitamiini kord nädalas manustamise ekvivalentsust ei ole uuritud igapäevase 800 RÜ D-vitamiini manustamisega.

#### *Eakad*

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

#### *Neerukahjustus*

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva't ei soovitata neerukahjustusega patsientidele, kelle kreatiniinikliirens on alla 35 ml/min, sest kliiniline kogemus on ebapiisav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga üle 35 ml/min ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

#### *Lapsed*

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva't ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel lastel andmete puudumise tõttu alendroonhappe ja kolekaltsiferooli kombinatsiooni kohta. Antud hetkel teadaolevad andmed alendroonhappe kasutamisest lastel on esitatud lõigus 5.1.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Alendronaadi piisava imendumise tagamiseks:

Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 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).

Järgmisi juhiseid tuleb täpselt täita selleks, et vähendada söögitoru võimalike ärritusnähtude ja sellega seotud kõrvaltoimete teket (vt lõik 4.4):

- Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva tuleb sisse võtta terve klaasitäie veega (vähemalt 200 ml) vahetult pärast hommikust ülestõusmist.
- Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva't tohib alla neelata ainult tervelt. Võimalike orofarüingealsete haavandite tekkeriski tõttu ei tohi patsiendid tabletti purustada, närida ega lasta tabletil suus lahustuda.
- Pärast Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva sissevõtmist ei tohi patsiendid pikali heita enne vähemalt 30 minuti möödumist ja kuni on söödud päeva esimene söögikord.
- Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva't ei tohi võtta enne magamaminekut või hommikul enne voodist tõusmist.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete 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 düsfaagia, söögitoru haigus, gastriit, duodeniit, haavandid või hiljuti (viimase aasta jooksul) esinenud raske seedetrakti haigus, nagu peptiline haavand 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 söögitoru striktuuri tekkeni. Seetõttu peavad arstid olema valvsad kõigi sümptomite suhtes, mis viitavad söögitoru võimalikule kahjustusele. Patsientidele tuleb selgitada, et söögitoru ärritusnähtude (nagu düsfaagia, valu neelamisel või rinnaku taga või kõrvetised või nende ägenemine) tekkimisel tuleb alendronaadi kasutamine lõpetada ja pöörduda arsti poole (vt lõik 4.8).

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

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekkest on (turuletulekujärgselt) teatatud harva; mõned neist 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.

Järgnevaid riskifaktoreid tuleb arvesse võtta, hinnates iga patsiendi individuaalset riski lõualuu osteonekroosi tekkeks:

- bisfosfonaadi tugevus (kõrgeim zoledronhappel), manustamistee (vt eespool) ja kumulatiivne annus
- vähk, kemoteraapia, kiiritusravi, kortikosteroidid, angiogeneesi inhibiitorid, suitsetamine
- anamneesis dentaalne haigus, halb suuõõne hügieen, periodontaalne haigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid ja halvasti sobituvad proteesid

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

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest hambaraviprotseduuridest. Patsientidel, kellel tekib bisfosfonaatravi ajal lõualuu osteonekroos, võivad kirurgilised

hambaraviprotseduurid seisundit halvendada. Hambaraviprotseduure 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 kõikidele patsientidele soovitada järgida head suuhügieeni, käia regulaarselt hammaste kontrollis ja teatada igast suuõõne sümptomist, nagu hamba liikumine, valu või turse.

#### *Väliskuulmekanali osteonekroos*

Bisfosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, nagu valu või eritis või kroonilised kõrvapõletikud.

#### *Lihaskoeletu valu*

Bisfosfonaate kasutavatel patsientidel on kirjeldatud luu-, liigese- ja/või lihasevalu. 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*

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks 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.

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Luu ja mineraalainete metabolism*

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

Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne ravi alustamist selle ravimiga (vt lõik 4.3).

Teisi mineraalainete metabolismihäireid (nt D-vitamiini vaegus ja hüoparatiroidism) tuleb samuti ravida enne Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva'ga ravi alustamist. D-vitamiini sisaldus Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva's ei ole piisav D-vitamiini vaeguse korrigeerimiseks. Sellises seisundis patsiente tuleb Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 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 ilmnunud

soodustavate seisundite olemasolu korral (nt hüpoparatüroidism, D-vitamiini vaegus ja kaltsiumi imendumishäire) (vt lõik 4.8).

#### Kolekaltsiferool

D3-vitamiin võib suurendada hüperkaltseemiat ja/või hüperkaltsiuuriat, kui seda manustatakse kaltsitriooli reguleerimata üleproduktiooniga seotud haiguse korral (nt leukeemia, lümfoom, sarkoidoos). Neil patsientidel tuleb jälgida uriini ja seerumi kaltsiumisisaldust.

Imendumishäiretega patsientidel ei pruugi D3-vitamiin piisavalt imenduda.

#### Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi, naatriumi ja sahharoosi. Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus või galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus, glükoos-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkus. See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, st on praktiliselt naatriumivaba.

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

#### Alendronaat

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

Kuna mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) 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.

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

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

#### Rasedus

Alendronaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Tiinetele rottidele manustatud alendronaat põhjustas hüpokaltseemiaga seotud düstookiat (vt lõik 5.3). Loomkatsed D-vitamiini suurte annustega on näidanud hüperkaltseemia teket ja kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva't ei tohi kasutada raseduse ajal.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas alendronaat/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Kolekaltsiferool ja mõned tema aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima. Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva't ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

#### Fertiilsus

Bisfosfonaadid ühenduvad luukoega, kust nad järk-järgult aastate jooksul vabanevad. 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 pärast 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 Zentiva'l ei ole või on ebaoluline otsene toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsientidel võivad tekkida teatud kõrvaltoimed (nt hägune nägemine, pearinglus ja tugev luu-, lihase- või liigesevalu (vt lõik 4.8)), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

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

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud alendronaadi kasutamisel kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt.

Alendronaadi ja kolekaltsiferooli kombinatsiooni kasutamisel ei ole täiendavaid kõrvaltoimeid ilmnenu.

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv	ülitundlikkusreaktsioonid, sh urtikaaria ja angioödeem
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Harv	sümptomaatiline hüpokaltseemia, sageli seoses eelsoodumusega <sup>§</sup>
<i>Närvisüsteemihäired</i>	Sage	peavalu, pearinglus <sup>†</sup>
	Aeg-ajalt	düsgeusia <sup>†</sup>
<i>Silmakahjustused</i>	Aeg-ajalt	silmapõletik (uveiit, skleriit või episkleriit)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Sage	vertiigo <sup>†</sup>
	Väga harv	väliskulmekanali osteonekroos (bifosfonaatide rühma kõrvaltoime)
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, diarröa, flatulents, söögitoruhaavand*, düsfaagia*, kõhupuhitus, maohappe regurgitatsioon
	Aeg-ajalt	iiveldus, oksendamine, gastriit, ösofagiit*, söögitoru erosioonid*, meleena <sup>†</sup>
	Harv	söögitoru striktuur*, orofarüngeaalsed haavandid*, seedetrakti ülaosa PHV-d (perforatsioonid, haavandid, verejooks) <sup>§</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	alopeetsia <sup>†</sup> , pruuritus <sup>†</sup>
	Aeg-ajalt	lööve, eüteem
	Harv	lööve koos valgustundlikkusega, raskekujulised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>†</sup>
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	lihase- ja luuvalu (luu-, lihase- või liigese-) valu, mis võib mõnikord olla tõsine <sup>†§</sup>
	Sage	liigeste turse <sup>†</sup>
	Harv	lõualuu osteonekroos <sup>†§</sup> ; atüüpiline reieluu subtrohanteerne ja diafüüsi murd (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime)
<i>Üldised häired ja</i>	Sage	asteenia <sup>†</sup> , perifeersed tursed <sup>†</sup>

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<i>manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	tüüpiliselt ravi algusega seotud mööduvad sümptomid, nagu ägedas faasis ravivastus (lihasevalu, halb enesetunne ja harva palavik <sup>†</sup> )
<p><i>§Vt lõik 4.4.</i>  <sup>†</sup> <i>Sagedus oli kliinilistes uuringutes platseebo- ja ravimirühmas sarnane.</i>  *<i>Vt lõigud 4.2 ja 4.4.</i>  <sup>*</sup> <i>See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse seire käigus. Sagedus „harv“ tuletati vastavate kliiniliste uuringute põhjal.</i></p>		

#### 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

##### *Sümptomid*

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

##### *Ravi*

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

#### Kolekalsiferool

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

##### *Alendronaat*

Alendronaatrium 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.

##### *Kolekalsiferool (vitamiin D<sub>3</sub>)*

D<sub>3</sub>-vitamiin tekib nahas ultraviolettkiirguse toimel 7-dehüdrokolesterooli muutmisel D<sub>3</sub>-vitamiiniks. Piisava päikesevalguse puudumisel on D<sub>3</sub>-vitamiin asendamatu toitaine. D<sub>3</sub>-vitamiin muutub maksas

25-hüdroksüvitamiin D3-ks, mis talletatakse kuni kasutamiseni. Neerudes toimuv muutumine aktiivseks kaltsiumi mobiliseerivaks hormooniks 1,25-dihüdroksüvitamiin D3-ks (kaltsitriool) on täpselt reguleeritud. 1,25-dihüdroksüvitamiin D3 põhiline toime on suurendada nii kaltsiumi kui ka fosfaadi imendumist soolest ning reguleerida ka seerumi kaltsiumisisaldust ning kaltsiumi ja fosfaadi renaalset eritumist, luu moodustumist ja resorptsiooni.

D3-vitamiin on vajalik normaalseks luu moodustumiseks. D-vitamiini vaegus tekib juhul, kui päikesevalgus ja vitamiini saamine toiduga ei ole piisavad. Vaegus on seotud negatiivse kaltsiumitasakaalu, luukoe hõrenemise ja suurenenud luumurriskiga. Rasketel juhtudel kujunevad vaeguse tagajärjel sekundaarne hüperparatüreoidism, hüpofosfateemia, proksimaalsete lihaste nõrkus ja osteomalaatsia, suurendades veelgi 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 standardhälvet alla terve noore populatsiooni keskmise või luuhõrenemisest tingitud luumurd olenemata LMT väärtusest.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Alendroonhappe/kolekaltsiferooli uuringud*

Madalaannuselise alendroonhappe/kolekaltsiferooli (alendronaat 70 mg/D3-vitamiin 2800 RÜ) toimet D-vitamiini sisaldusele on demonstreeritud 15-nädalase kestusega mitmes riigis läbiviidud uuringus, kus osales 682 osteoporoosiga postmenopausis naist (uuringueelne seerumi 25-hüdroksüvitamiin D keskmine sisaldus 56 nmol/l (22,3 ng/ml); vahemik 22,5...225 nmol/l (9...90 ng/ml)). Patsiendid said alendroonhappe/kolekaltsiferooli väiksemat tugevust (70 mg/2800 RÜ) (n = 350) või alendronaati 70 mg (n = 332) üks kord nädalas; D-vitamiini täiendav manustamine ei olnud lubatud. Pärast 15 ravinädalat oli keskmine seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus oluliselt suurem (26%) alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) rühmas (56 nmol/l (23 ng/ml)) võrreldes ainult alendronaati saanud rühmaga (46 nmol/l (18,2 ng/ml)). 15. nädalal oli D-vitamiini vaegusega (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus < 37,5 nmol/l (< 15 ng/ml)) patsientide protsent alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) rühmas 62,5% võrra väiksem kui ainult alendronaati saanute rühmas (12% vs. 32%). D-vitamiini vaegusega (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus < 22,5 nmol/l (< 9 ng/ml)) patsientide protsent oli alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) rühmas 92% võrra väiksem kui ainult alendronaati saanute rühmas (1% vs. 13%). Selles uuringus suurenesid D-vitamiini vaegusega patsientidel (25-hüdroksüvitamiin D 22,5...37,5 nmol/l (9...< 15 ng/ml)) 25-hüdroksüvitamiin D keskmised algväärtused 30 nmol/l-lt (12,1 ng/ml) kuni 40 nmol/l-ni (15,9 ng/ml) alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) rühmas (n = 75) 15. nädalaks ja ainult alendronaati saanute rühmas (n = 70) vähenesid algväärtused 30 nmol/l-lt (12,0 ng/ml) kuni 26 nmol/l-ni (10,4 ng/ml) 15. nädalaks. Keskmine kaltsiumi- ja fosfaadisisaldus seerumis või 24-tunni kaltsiumisisaldus uriinis ei olnud ravirühmade vahel erinevad.

Alendroonhappe/kolekaltsiferooli väiksema annuse (alendronaat 70 mg/D3-vitamiin 2800 RÜ) pluss täiendava 2800 RÜ D3-vitamiini (kokku 5600 RÜ üks kord nädalas, s.o D3-vitamiini kogus alendroonhappe/kolekaltsiferooli suuremas annuses) toimet demonstreeriti 24-nädalases jätku-uuringus, kus osales 619 osteoporoosiga postmenopausis naist. D3-vitamiini 2800 rühmas said patsiendid alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) (n = 299) ja D3-vitamiini 5600 rühmas alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) pluss täiendavalt 2800 RÜ D3-vitamiini (n = 309) üks kord nädalas; lubatud olid täiendavad D-vitamiini preparaadid. Pärast 24 nädalat kestnud ravi oli keskmine 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus seerumis oluliselt suurem D3-vitamiini 5600 rühmas (69 nmol/l (27,6 ng/ml)) kui D3-vitamiini 2800 rühmas (64 nmol/l (25,5 ng/ml)). 24-nädalases jätku-uuringus oli D-vitamiini puudulikkusega patsientide protsent 5,4% D3-vitamiini 2800 rühmas ja 3,2% D3-vitamiini 5600 rühmas. D-vitamiini vaegusega patsientide protsent oli 0,3% D3-vitamiini 2800 rühmas ja 0% D3-vitamiini 5600 rühmas. Puudusid keskmise seerumi kaltsiumisisalduse, fosfaadisisalduse või 24-tunni uriini kaltsiumisisalduse erinevused ravirühmade vahel. Hüperkaltsiuriaga patsientide protsent 24-nädalase jätku-uuringu lõppedes ei olnud statistiliselt erinev ravirühmade vahel.



### *Alendronaadi uuringud*

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

Alendronaadi toimet luumassile ja luumurdude esinemissagedusele hinnati postmenopausis naistel esimeses kahes sarnase ülesehitusega 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% võrreldes platseebot saanutega (alendronadirühmas 3,2% vs. platseeborühmas 6,2%). Nende uuringute 2-aastases jätku-uuringus suurenes jätkuvalt lülisamba ja reieluupea 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 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 lülisambamurru esinemissagedust 47% (alendronadirühmas 7,9% vs. platseeborühmas 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 ei olnud eelnevaid lülisambamurdusid. Selles uuringus leiti osteoporoosiga naiste (37% üldpopulatsioonist vastas ülaltoodud osteoporoosi kriteeriumile) alarühma analüüsimisel oluline erinevus reieluu proksimaalse osa murdude (alendronadirühmas 1,0% vs. platseeborühmas 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 fosfaadisalduse vähenemist seerumis vastavalt 18% ja 10% alendronaati (10 mg ööpäevas) ning 12% ja 3% platseebot saanud haigetel. Seerumi kaltsiumisisalduse vähenemine kuni  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) ja fosfaadisalduse vähenemine kuni  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) esines siiski mõlemas rühmas võrdse sagedusega.

### Lapsed

Naatriumalendronaati on uuritud väikesel hulgal ebatäiusliku luutekkega alla 18-aastastel patsientidel. Tulemused on ebapiisavad, et toetada naatriumalendronaadi kasutamist ebatäiusliku luutekkega lastel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Alendronaat

#### *Imendumine*

Veenisisesele referentsannusele vastavalt oli öö läbi söömata olles 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 Zentiva 70 mg/5600 RÜ kombinatsioonitahletis ja Alendronic acid/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 RÜ kombinatsioonitahletis on bioekvivalentne alendronaadi 70 mg tahletile.

Manustamisel koos hommikueinega või kuni kaks tundi pärast einet 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 see 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 ng/ml). Seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 78%.

#### *Biotransformatsioon*

Tõendid alendronaadi metaboliseerumise kohta loomade ja inimeste organismis puuduvad.

#### *Eritumine*

Pärast ühekordset veenisest <sup>14</sup>C-alendronaadi manustamist eritus 72 tunniga umbes 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 ei mõjuta teiste ravimite eritumist nende süsteemide kaudu inimesel.

#### Kolekaltsiferool

#### *Imendumine*

Tervetel täiskasvanutel (meestel ja naistel) alendroonhappe/kolekaltsiferooli 70 mg/2800 RÜ tahletide manustamisel pärast üleöö söömata olemist ja kaks tundi enne einet oli D3-vitamiini keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC<sub>0-80h</sub>) 296,4 ng•h/ml (endogeense D-vitamiini sisalduse suhtes korrigeerimata). D3-vitamiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) oli 5,9 ng/ml ja keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T<sub>max</sub>) oli 12 tundi. Alendroonhappe/kolekaltsiferooli preparaadis sisalduva 2800 RÜ D3-vitamiini biosaadavus on sarnane eraldi manustatud 2800 RÜ D3-vitamiinile.

Tervetel täiskasvanutel (meestel ja naistel) alendroonhappe/kolekaltsiferooli 70 mg/5600 RÜ manustamisel pärast üleöö söömata olemist ja kaks tundi enne einet oli D3-vitamiini keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC<sub>0-80h</sub>) 490,2 ng•h/ml (endogeense D-vitamiini sisalduse suhtes korrigeerimata). D3-vitamiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) oli 12,2 ng/ml ja keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T<sub>max</sub>) oli 10,6 tundi. 70 mg/5600 RÜ alendroonhappe/kolekaltsiferooli preparaadis sisalduva 5600 RÜ D3-vitamiini biosaadavus on sarnane eraldi manustatud 5600 RÜ D3-vitamiinile.

#### *Jaotumine*

Pärast imendumist liigub D3-vitamiin vereringesse külomikronite koosseisus. D3-vitamiin jaotub kiiresti peamiselt maksa, kus metaboliseerub 25-hüdroksüvitamiin D3-ks, mis on peamiseks talletumiseühendiks. Väiksemates kogustes jaotub rasv- ja lihaskoesse, kus talletatakse D3-vitamiinina

hilisemaks vabastamiseks vereringesse. Tsirkuleeriv D3-vitamiin on seotud D-vitamiini siduva valguga.

#### *Biotransformatsioon*

D3-vitamiin metaboliseerub kiiresti maksas hüdroksüleerumise teel 25-hüdroksüvitamiin D3-ks ja seejärel neerudes 1,25-dihüdroksüvitamiin D3-ks, mis on bioloogiliselt aktiivne vorm. Edasine hüdroksüleerumine leiab aset enne eritumist. Väike protsent D3-vitamiinist läbib enne eritumist glükuronidatsiooni.

#### *Eritumine*

Kui tervetele inimestele manustati radioaktiivset D3-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 ainult lähtemetaboliitidest. Pärast alendroonhappe/kolekaltsiferooli (70 mg/2800 RÜ) suukaudse annuse manustamist on D3-vitamiini keskmine poolväärtusaeg seerumis ligikaudu 24 tundi.

#### *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 nagu ka loomadel, väheneb neerufunktsiooni häirega patsientidel alendronaadi eritumine neerude kaudu. Seetõttu on neerufunktsiooni häirega haigetel oodata alendronaadi 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 raseduse 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**

Veevaba laktoos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat  
Päevalilleõli, rafineeritud  
Butüülhüdroksütolueen (E321)  
Želatiin  
Sahharoos  
Maisitärklis  
Magneesiumalumiiniumsilikaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalblistris, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiinium (PA/AL/PVC – Alumiinium) fooliumblistrid pappkarbis.  
Pakendi suurused: 2, 4, 12 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

70 mg/2800 RÜ: 940817  
70 mg/5600 RÜ: 940917

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.06.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2019