

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoz 70 mg + 5600 RÜ tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (naatriumalendronaatihüdraadina) ja 140 mikrogrammi (5600 RÜ) kolekaltsiferooli (D₃-vitamiin)

INN *Acidum alendronicum, Colecalciferolum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 9,8 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valge kuni peaaegu valge ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „714“.
Suurus ligikaudu 12,6 mm x 6,6 mm x 5,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Menopausijärgse osteoporoosi ravi D-vitamiini vaeguse riskiga naistel.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks tablett üks kord nädalas.

Patsiente tuleb juhendada, et kui neil jääb Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze annus vahele, peavad nad võtma ühe tableti järgmisel hommikul pärast seda, kui neile meenub tableti võtmine. Nad ei tohi võtta kahte tabletti samal päeval, vaid peavad võtma ühe tableti üks kord nädalas nende poolt valitud päeval, nagu algselt oli plaanitud.

Lähtuvalt osteoporoosi haiguse kulust on Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoz ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks.

Bisfosfonaatravi optimaalset kestust osteoporoosi puhul ei ole kindlaks tehtud. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata, võttes aluseks Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze kasutamisest saadava kasu ja võimalikud riskid igale patsiendile individuaalselt, eriti kui ravi on kestnud viis aastat või kauem.

Kui toit ei sisalda piisavalt kaltsiumi, peavad patsiendid lisaks saama vastavaid toidulisandeid (vt lõik 4.4). Täiendavat D-vitamiini manustamist tuleb kaaluda iga patsiendi puhul individuaalselt, võttes arvesse mis tahes D-vitamiini tarbimist vitamiinide ja toidulisanditena.

Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozes sisalduva 5600 RÜ D₃-vitamiini üks kord nädalas manustamise ekvivalentisust igapäevase 800 RÜ D-vitamiini annusega 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 Sandozt ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele kreatiini kliirensiga alla 35 ml/min, sest kliiniline kogemus on ebapiisav. Patsientidel kreatiini kliirensiga üle 35 ml/min ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozt ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel, kuna puuduvad piisavad ohutuse ja efektiivsuse andmed alendroonhappe/kolekaltsiferooli kombinatsiooni kohta. Praegu kättesaadavad andmed alendroonhappe kasutamise kohta lastel on kirjeldatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Suukaudne.

Alendronaadi piisava imendumise tagamiseks:

Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozt 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 Sandozt tuleb sisse võtta vahetult pärast hommikust ülestõusmist terve klaasitäie veega (vähemalt 200 ml).
- Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze tablett tuleb tervelt alla neelata. Võimalike haavandite tekkeriski tõttu orofarüingealses piirkonnas, ei tohi patsiendid tabletti purustada, närida ega lasta tabletil suus lahustuda.
- Patsiendid ei tohi pikali heita enne, kui Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze võtmisest on möödunud vähemalt 30 minutit ja kui nad on söönud päeva esimese eine.
- Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozt ei tohi võtta õhtul 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,

mao-, kaksteistsõrmikupõletik, 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 teadaolev Barretti söögitoru, tuleb kaaluda alendronaadi ravi kasu ja võimalike riskide suhet individuaalselt iga patsiendi puhul.

Alendronaadiga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi söögitoru reaktsioone (mõnikord raskeid ja hospitaliseerimist nõudvaid): ösofagiit, söögitoruhaavandid ja -erosioonid, mis on harva viinud söögitoruahendi 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, kõrvetised või nende ägenemine) tekkimisel tuleb alendronaadi kasutamine lõpetada ja pöörduda arsti poole (vt lõik 4.8).

Raskete seedetrakti 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 kasutamiseõpetus 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 turuletulekujärgselt) 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 kemoterapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosi on kirjeldatud ka suukaudseid bisfosfonaate saavatel osteoporoosiga patsientidel.

Kui hinnatakse inimese riski haigestuda lõualuu osteonekroosi, tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- bisfosfonaatravi tugevus (tugevaim on zoledronhape), manustamisviis (vt eespool) ja kumulatiivne annus;
- vähk, kemoterapia, kiiritusravi, kortikosteroidid, angiogeneesi inhibiitorid, suitsetamine;
- varasemad hambahaigused, halb suuõõne hügieen, parodondi haigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid ja halvasti sobituvad proteesid.

Halva hammaste seisundiga patsientidel tuleb enne bisfosfonaatidega ravi alustamist teostada suuõõne ja hammaste uuring koos vajaliku preventiivse raviga.

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 kõigile patsientidele soovitada järgida head suuhügieeni, käia regulaarselt hambaid kontrollimas ja teatada suuõõne mis tahes sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, 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 bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvaldada seotud sümptomid, näiteks valu, eritis kõrvast või kroonilised kõrvapõletikud.

Lihaste ja luustiku valu

Bisfosfonaate kasutavatel patsientidel on kirjeldatud luu-, liiges- ja/või lihasvalu. 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. Enamikel patsientidel 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 reieluu subtrohhaantersetest ja diafüüsi atüüpilistest murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest põõrlit kuni ülalpool põndaülist 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 Sandozt ei soovitata neerukahjustusega patsientidele kreatiniini kliirensiga alla 35 ml/min (vt lõik 4.2).

Luu ja mineraalide ainevahetus

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

Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozega ravi alustamist (vt lõik 4.3). Teisi mineraalainete metabolismihäireid (nt D-vitamiini vaegus ja hüoparatiroidism) tuleb samuti ravida enne Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozega ravi alustamist. D-vitamiini sisaldus preparaadis Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoz ei ole piisav D-vitamiini vaeguse korrigeerimiseks. Sellises seisundis patsiente tuleb Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze 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 kaltsiumi imendumine olla vähenenud. See on tavaliselt kerge ja asümptomaatiline. Siiski on teatatud ka harvadest sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest, mis on mõnikord olnud rasked ja tihti ilmnunud soodustavate seisundite olemasolu korral (nt hüoparatiroidism, D-vitamiini vaegus ja kaltsiumi imendumishäire) (vt lõik 4.8).

Kolekaltsiferool

D₃-vitamiin võib suurendada hüperkaltseemiat ja/või hüperkaltsiuriat, 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.

Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoz sisaldab sahharoosi ja naatriumi.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahhaarisomaltaas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „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 ainete (MSPVA) kasutamist on seostatud seedetrakti ärritusega, tuleb nende samaaegsel kasutamisel alendronaadiga olla ettevaatlik.

Kolekaltsiferool

D-vitamiini imendumist võivad takistada Olestra (kunstlik rasvaasendaja), 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 Sandoz on ettenähtud kasutamiseks naistel ainult menopausi järgselt 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 Sandoz ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas alendronaat ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Alendronaati ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Kolekaltsiferool ja mõned tema aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima.

Fertiilsus

Bisfosfonaadid ühenduvad luukoega, kust nad järk-järgult vabanevad aastate jooksul. Täiskasvanud inimese luukoos oleva bisfosfonaadi hulk ja seeläbi ka kogus, mis eritub tagasi vereringesse, on otseselt seotud bisfosfonaatide kasutamise kestuse ja annusega (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed riski kohta inimlootele. Siiski on teoreetiline risk loote kahjustamiseks, peamiselt luustiku osas, kui naine rasestub pärast ravikuuri bisfosfonaatidega. Riski sõltuvust sellest, kui pikk 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 Sandoz ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid võivad kogeda teatud kõrvaltoimeid (nt hägune nägemine, pearinglus ja tugev luu-, lihas- või liigesevalu (vt lõik 4.8)), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Alendronaadi ja kolekaltsiferooli kombinatsiooni kasutamisel ei ole täiendavaid kõrvaltoimeid esinenud.

Esinemissagedused on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni: 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	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	<i>Harv</i>	ülitundlikkusreaktsioonid, sh urtikaaria ja angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Harv</i>	sümptomaatiline hüpokaltseemia, mis on sageli seotud predisponeerivate seisunditega [§]
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i>	peavalu, pearinglus [†]
	<i>Aeg-ajalt</i>	düsgeusia [†]
Silma kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	silmapõletik (uveiit, skleriit või episkleriit)
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Sage</i>	peapööritus [†]
	<i>Väga harv</i>	välis kuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide ravimiklassi kõrvaltoime)
Seedetrakti häired	<i>Sage</i>	kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, flatulents, söögitoru haavand*, düsfaagia*, kõhupuhitus, maohappe regurgitatsioonid
	<i>Aeg-ajalt</i>	iiveldus, oksendamine, gastriit, ösofagiit*, söögitoru erosioonid*, meleena [†]
	<i>Harv</i>	söögitoru striktuur*, orofarüngeaalne haavand*, seedetrakti ülaosa PHV (perforatsioon, haavand, veritsus) [§]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage</i>	alopeetsia [†] , kihelus [†]
	<i>Aeg-ajalt</i>	lööve, erüteem
	<i>Harv</i>	valgusülitundlikkuslööve, rasked nahareaktsioonid sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs [‡]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Väga sage</i>	Lihaste ja luustiku (luud, lihased või liigesed) valu, mis võib mõnikord olla tugev ^{†§}
	<i>Sage</i>	liigeste turse [†]
	<i>Harv</i>	lõualuu osteonekroos ^{‡§} , atüüpiline subtrohanteerne või diafüsaalne reieluu murd (bisfosfonaatide ravimiklassi kõrvaltoime)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage</i>	asteenia [†] , perifeerne turse [†]
	<i>Aeg-ajalt</i>	mööduvad sümptomid, nt akuutse faasi reaktsioonina (müalgia, halb enesetunne ja harvadel juhtudel ka palavik), tüüpiliselt seoses ravi alustamisega [†]
<p>§ Vt lõik 4.4 [†] Esinemissagedus oli kliinilistes uuringutes toimeaine ja platseebo grupis sarnane. *Vt lõigud 4.2 ja 4.4. [‡] See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse järelevalve käigus. Harv esinemissagedus tehti kindlaks asjakohaste kliiniliste uuringute põhjal.</p>		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Alendronaat

Sümptomid

Hüpokaltseemia, hüpofosfateemia ja seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, nagu maoärritus, kõrvetised, ösofagiit, gastriit või seedetrakti haavand võib tuleneda suukaudsest üleannustamisest.

Ravi

Alendronaadi üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoze üleannustamise korral tuleks alendronaadi sidumiseks manustada 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 kasutamisel. Tervete täiskasvanutega läbiviidud kliinilises uuringus ei seostatud D₃-vitamiini ööpäevase annuse 4000 RÜ kasutamist kuni viie kuu jooksul hüperkaltsiuria või hüperkaltseemia tekkega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoz on kombinatsioonitablett, mis sisaldab kahte toimeainet – naatriumalendronaatrihüdraati ja kolekaltsiferooli (D₃-vitamiini).

Toimemehhanism

Alendronaat

Naatriumalendronaat on bisfosfonaat, mis pärssib 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 juurdetekkimist või kinnitumist see ei mõjuta. Alendronaadi ravi ajal moodustunud luu on normaalse kvaliteediga.

Kolekaltsiferool (D₃-vitamiin)

D₃-vitamiin tekib nahas ultraviolettkiirguse toimeel 7-dehüdrokolesterooli muutumisel D₃-vitamiiniks. Piisava päikesevalguse puudumisel on D₃-vitamiin asendamatu toitaine. D₃-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 fosfaadi imendumist soolest ning reguleerida ka seerumi kaltsiumisisaldust ning kaltsiumi ja fosfaadi 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 luumurruriskiga. Rasketel juhtudel kujunevad vaeguse tagajärjel sekundaarne hüperparatüroidism, hüpofosfateemia, proksimaalsete lihaste nõrkus ja luupehmetus, 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 standardhälbe võrra alla tervete noorte populatsiooni keskmise väärtuse või luuhõrenemisest tingitud luumurd, olenemata LMT väärtusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alendronaadi/D₃-vitamiini uuringud

Alendronaadi väikese annuse 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 väiksema tugevusega (70 mg/2800 RÜ) alendronaati 70 mg/D₃-vitamiin 2800 RÜ (n=350) või alendronaati 70 mg (n=332) üks kord nädalas; D-vitamiini täiendav manustamine ei olnud lubatud. Pärast 15 nädala möödumist ravist oli keskmine seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus oluliselt suurem (26%) alendronaadi 70 mg/D₃-vitamiin 2800 RÜ rühmas (56 nmol/l (23 ng/ml)) kui ainult alendronaati saanud rühmas (46 nmol/l (18,2 ng/ml)). 15 nädalaga vähenes D-vitamiini vaegusega (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus <37,5 nmol/l (<15 ng/ml)) patsientide arv alendronaati 70 mg/D₃-vitamiin 2800 RÜ saanud rühmas 62,5% võrreldes ainult alendronaati saanute rühmaga (vastavalt 12% vs. 32%). D-vitamiini vaegusega (seerumi 25-hüdroksüvitamiin D sisaldus <22,5 nmol/l (<9 ng/ml)) patsientide arv vähenes oluliselt 92% võrra (13%-lt 1%-ni) alendronaati 70 mg/D₃-vitamiin 2800 RÜ rühmas võrreldes ainult alendronaati saanute rühmaga. 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) alendronaati 70 mg/D₃-vitamiin 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. Puudusid keskmise seerumi kaltsiumisisalduse, fosfaadisisalduse või 24-tunni uriini kaltsiumisisalduse erinevused ravirühmade vahel.

Alendronaadi väiksema annuse 70 mg/D₃-vitamiin 2800 RÜ pluss täiendava 2800 RÜ D₃-vitamiini, kokku 5600 RÜ (D₃-vitamiini kogus suuremas annuses) üks kord nädalas toimet demonstreeriti 24-nädalases jätku-uuringus, kus osales 619 osteoporoosiga postmenopausis naist. D₃-vitamiini 2800 rühmas said patsiendid alendronhapet 70 mg/D₃-vitamiini 2800 RÜ (n = 299) ja D₃-vitamiini 5600 rühmas said patsiendid alendronhapet 70 mg/D₃-vitamiini 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. Hüperkaltsiuriiaga patsientide protsent 24-nädalase jätku-uuringu lõppedes ei olnud ravirühmade vahel statistiliselt erinev.

Alendronaadi uuringud

Alendronaadi üks kord nädalas 70 mg (n=519) ja alendronaadi 10 mg ööpäevas (n=370) terapeutilist ekvivalentset demonstreeriti 1-aastases multi tsentrilises 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 päevas ravigrupis 5,4% (95% CI: 5,0%, 5,8%). Keskmine LMT tõus reieluukaelas oli 70 mg üks kord nädalas ja 10 mg üks kord päevas gruppides vastavalt 2,3% ja 2,9% ning puusades 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 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% (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 platseebokontrolliga uuringust alendronaadiga üks kord ööpäevas (5 mg ööpäevas kahe aasta jooksul ja 10 mg ööpäevas ühe või kahe aasta jooksul):

- FIT 1. Kolmeaastane uuring 2027 patsiendiga, kellel oli vähemalt üks eelnev lülisamba (kompresioon)murd. Selles uuringus vähendas alendronaat üks kord ööpäevas manustatuna ≥ 1 uue lülisamba murru esinemissagedust 47% (alendronaadi grupis 7,9% vs platseebogrupis 15,0%). Lisaks leiti statistiliselt oluline puusaluu 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 puusaluu murdude (alendronaadi grupis 1,0% vs platseebogrupis 2,2%, esinemissageduse vähenemine 56%) ning ≥ 1 lülisamba murru esinemissageduses (2,9% vs 5,8%, esinemissageduse vähenemine 50%).

Laboratoorsed analüüsid

Kliinilistes uuringutes on täheldatud asümptomaatilist, vähest ja mööduvat kaltsiumi- ja fosfaadisalduse vähenemist seerumis vastavalt ligikaudu 18% ja 10% alendronaati 10 mg ööpäevas ning ligikaudu 12% ja 3% platseebot saanud haigetest. 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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alendronaat

Imendumine

Veenisisesele referentsannusele vastavalt oli ööjärgse tühja kõhuga ja kaks tundi enne standardset hommikueinet 5 mg...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 Sandoz (70 mg/5600 RÜ) kombinatsioonitahvel on bioekvivalentne alendronaadi 70 mg tahveliga.

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

Tervetele vabatahtlikele suu kaudu 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 ng/ml).
Seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 78%.

Biotransformatsioon

Andmed alendronaadi metaboliseerumise kohta loomade ja inimeste organismis puuduvad.

Eritumine

Pärast ühekordset veenisest ¹⁴C-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 ei mõjuta teiste ravimite eritumist nende süsteemide kaudu inimesel.

Kolekaltsiferool

Imendumine

Tervetel täiskasvanutel (meestel ja naistel) oli Alendronic Acid/Colecalciferol Sandoz 70 mg/5600 RÜ manustamisel pärast üleöö söömata olemist ja kaks tundi enne einet D₃-vitamiini keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-80 h}) 490,2 ng•h/ml (endogeense D-vitamiini sisalduse suhtes korrigeerimata). D₃-vitamiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) oli 12,2 ng/ml ja keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T_{max}) oli 10,6 tundi. Alendronic Acid/Colecalciferol Sandozes sisalduva 5600 RÜ D₃-vitamiini biosaadavus on sarnane eraldi manustatud 5600 RÜ D₃-vitamiinile.

Jaotumine

Pärast imendumist siseneb D₃-vitamiin vereringesse külomikronite koosseisus. D₃-vitamiin jaotub kiiresti peamiselt maksa, kus metaboliseerub 25-hüdroksüvitamiin D₃-ks, mis on peamiseks talletumisühendiks. 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 alendronaadi ja D₃-vitamiini (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 loomadel 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 võib 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 poegimise ajal 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

Mikrokristalliline tselluloos PH 112
Krospovidoon (tüüp A)
Magneesiumstearaat
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Modifitseeritud (maisi)tärklis
Sahharoos
All-rac-alfa-tokoferool
Naatriumaskorbaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud alumiinium/alumiinium blistritesse, mis on pandud karpi.

Pakendi suurused:

Blisterpakend: 2, 4, 6 või 12 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

913916

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.05.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2021