

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alendronic Acid/Colecalciferol Mylan, 70 mg/2800 RÜ tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Acidum alendronicum/colecalciferolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 62 mg laktoosi ja 6 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kapslikujuline tablett, pikkusega ligikaudu 12,10 mm ja paksusega ligikaudu 4,20 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „28“ ja teine külg on sile.

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

Soovitatav annus on üks tablett üks kord nädalas.

Patsientidele tuleb selgitada, et kui nad unustavad Alendronic Acid/Colecalciferol Mylani 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 üks kord nädalas.

Lähtuvalt osteoporoosi haiguse kulust on Alendronic Acid/Colecalciferol Mylan ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks. Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb uuesti hinnata perioodiliselt, kaaludes Alendronic Acid/Colecalciferol Mylani võimalikke riske ja kasu igal patsiendil eraldi, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Juhul kui söögisedel ei sisalda 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. Alendronaat/D₃-vitamiini preparaadis sisalduva 2800 RÜ D₃-vitamiini üks kord nädalas manustamise ekvivalentsust igapäevase 400 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 kohandada.

Neerukahjustus

Alendronic Acid/Colecalciferol Mylanit ei soovitata neerukahjustusega patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on alla 35 ml/min, sest kliiniline kogemus on ebapiisav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 35 ml/min ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Alendronaat/D₃-vitamiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Alendronic Acid/Colecalciferol Mylanit ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel lastel andmete puudumise tõttu alendroonhappe/kolekaltsiferooli kombinatsiooni kohta. Antud hetkel teadaolevad andmed alendroonhappe kasutamisest lastel on esitatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Suukaudne.

Alendronaadi piisava imendumise tagamiseks:

Alendronic Acid/Colecalciferol Mylan 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 tõenäoliselt vähendada alendronaadi imendumist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

- Alendronic Acid/Colecalciferol Mylan tuleb sisse võtta vahetult pärast hommikust ülestõusmist terve klaasitäie veega (vähemalt 200 ml).
- Alendronic Acid/Colecalciferol Mylanit tohib alla neelata ainult tervelt. Võimalike orofarüngeaalsete haavandite tekkeriski tõttu ei tohi patsiendid tabletti purustada, närida ega lasta tablettil suus lahustuda.
- Pärast Alendronic Acid/Colecalciferol Mylani sissevõtmist ei tohi patsiendid pikali heita enne vähemalt 30 minuti möödumist ja kuni on söödud päeva esimene söögikord.
- Alendronic Acid/Colecalciferol Mylanit ei tohi võtta õhtul enne magamaminekut või hommikul enne voodist tõusmist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 äge seedetrakti verejooks või seedetrakti ülaosa operatsioon, v.a püloroplastika (vt lõik 4.3). Patsientidel, kellel on diagnoositud Barretti söögitoru, tuleb iga patsiendi puhul eraldi 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 nähtude ja 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 juhtudest olid rasked ja komplitseerunud, kuigi laiahaardelistes kliinilistes uuringutes alendronaadiga 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.

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

- bisfosfonaadi tugevus (kõrgeim zoledronhappel), manustamistee (vt eespool) ja kumulatiivne annus;
- vähk, kemoterapia, kiiritusravi, kortikosteroidid, angiogeneesi inhibiitorid, suitsetamine;
- anamneesis dentaalne haigus, halb suuõhne hügieen, periodontaalhaigus, invasiivsed hambaravi protseduurid 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 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 kõikidele patsientidele soovitada järgida head suuhügieeni, käia regulaarselt hammaste kontrollis ja teatada igast suuõhne sümptomist, nagu hamba 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 kõrvadega seotud sümptomid, nagu valu või eritis või kroonilised kõrvapõletikud.

Lihaste, luustiku valu

Bisfosfonaate kasutataval 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. 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 subtrohanteersetest ja diafüüsi atüüpilistest murrudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli 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 tihti kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on tihti kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murrude 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 mittetäieliku reieluumurru esinemist.

Neerukahjustus

Alendronaat/D₃-vitamiini ei soovitata kasutada neerukahjustuse korral, kui kreatiniini 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 alendronaat/D₃-vitamiiniga ravi alustamist (vt lõik 4.3). Teisi mineraalainete metabolismi mõjutavaid häireid (nt D-vitamiini vaegus ja hüoparatiroidism) tuleb samuti ravida enne selle ravimiga ravi alustamist. D-vitamiini sisaldus alendronaat/D₃-vitamiinis ei ole piisav D-vitamiini vaeguse korrigeerimiseks. Sellises seisundis patsiente tuleb alendronaat/D₃-vitamiini 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 kasutataval 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 hüoparatiroidism, 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.

Alendronic Acid/Colecalciferol Mylan sisaldab laktoosi ja sahharoosi

Harvaesineva päriliku fruktoosi- või galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Alendronic Acid/Colecalciferol Mylan sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 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 ravimite (MSPVAd) 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

Alendronaat/D₃-vitamiin 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). Alendronaat/D₃-vitamiini ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas alendronaat/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Kolekaltsiferool ja mõned selle aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima. Alendronaat/D₃-vitamiini ei tohi rinnaga toitmise ajal kasutada.

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 kestuse 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 lõppu 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

Alendronaat/D3-vitamiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. 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 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 ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh urtikaaria ja angioödeem.
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Harv	Sümptomaatiline hüpokaltseemia, tihti seoses eelsoodumusega [§] .
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu, pearinglus [†] .
	Aeg-ajalt	Düsgeusia [†] .
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Silmapõletik (uveiit, skleriit või episkleriit).
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Sage	Vertiigo [†] .
	Väga harv	Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide rühma kõrvaltoime)
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, flatulents, söögitoruhaavand*, düsfaagia*, kõhupuhitus, maohappe regurgitatsioon.
	Aeg-ajalt	Iiveldus, oksendamine, gastriit, söögitorupõletik*, söögitoru erosioonid*, meleena [†] .
	Harv	Söögitoru striktuur*, orofarüngeaalsed haavandid*, seedetrakti ülaosa PHVd (perforatsioonid, haavandid, verejooks) [§] .
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia [†] , kihelus [†] .
	Aeg-ajalt	Lööve, erüteem.
	Harv	Lööve koos valgustundlikkusega, raskekujulised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekroolüüs [‡] .
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe skeleti (luu-, lihase- või liiges-) valu, mis võib mõnikord olla tõsine ^{†§} .
	Sage	Liigese turse [†] .
	Harv	Lõualuu osteonekroos ^{‡§} ; reieluu subtrohanteerne ja

		diafüüsi atüüpiline murd (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage	Asteenia [†] , perifeersed tursed [†] .
	Aeg-ajalt	Tüüpiliselt ravi algusega seotud mööduvad sümptomid, nagu ägedas faasis ravivastus, (lihasevalu, halb enesetunne ja harva palavik) [‡] .

[§] Vt lõik 4.4.

[†] Sagedus oli kliinilistes uuringutes platseebo- ja ravimirühmas sarnane.

^{*} Vt lõigud 4.2 ja 4.4.

[‡] See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse seire käigus. Sagedus „harv“ tuletati vastavate kliiniliste uuringute põhjal.

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.raviamet.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. Alendronaat/D₃-vitamiini üleannustamise korral tuleb alendronaadi sidumiseks manustada piima või antatsiide. Söögitoru ärritusnähtude tekkeohu tõttu tuleb vältida oksendamise esilekutsumist ja patsient peab jääma täielikult püstiasendisse.

Kolekaltsiferool

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 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, 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.

Kolekaltsiferool (D₃-vitamiin)

D₃-vitamiin tekib nahas ultraviolettkiirguse toimetel 7-dehüdrokolesterooli muutumisel D₃-vitamiiniks. Piisava päikesevalguse puudumisel on D₃-vitamiin asendamatu toitainet. 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 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

Alendronaat/D₃-vitamiini uuringud

Väiksema annuse alendronaat/D₃-vitamiini (70 mg/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 alendronaat/D₃-vitamiini väiksemat tugevust (70 mg/2800 RÜ) (n=350) või 70 mg alendronaati (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%) alendronaat/D₃-vitamiini (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 alendronaat/D₃-vitamiini (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 alendronaat/D₃-vitamiini (70 mg/2800 RÜ) rühmas 92% võrra väiksem kui ainult alendronaati saanute rühmas (vastavalt 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) alendronaat/D₃-vitamiini (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.

Väiksema annuse alendronaat/D₃-vitamiini (70 mg/2800 RÜ) pluss täiendava 2800 RÜ D₃-vitamiini (kokku 5600 RÜ s.o. D₃-vitamiini kogus suuremas annuses) toimet üks kord nädalas näidati 24-nädalases jätku-uuringus, kus osales 619 osteoporoosiga postmenopausis naist. D₃-vitamiini 2800 rühmas said patsiendid alendronaat/D₃-vitamiini (70 mg/2800 RÜ) (n=299) ja D₃-vitamiini 5600 rühmas alendronaat/D₃-vitamiini (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 25-hüdroksüvitamiin D keskmine 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 seerumi keskmise kaltsiumisisalduse, fosfaadisisalduse või 24-tunni uriini kaltsiumisisalduse erinevused ravirühmade vahel. Hüperkaltsiuriaga 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 ekvivalentisust demonstreeriti 1-aastases multitsentrilises uuringus osteoporoosiga postmenopausis naistel. Aasta möödudes oli keskmine 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 reieluupeas 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 (alendronaadirühmas 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 ≥ 1 uue lülisambamurru esinemissagedust 47% (alendronaadirühmas 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 lülisambamurduid. Selles uuringus leiti osteoporoosiga naiste (37% üldpopulatsioonist vastas ülaltoodud osteoporoosi kriteeriumile) alarühma analüüsimisel oluline erinevus reieluu proksimaalse osa murdude (alendronaadirühmas 1,0% vs. platseeborühmas 2,2%, esinemissageduse vähenemine 56%) ning ≥ 1 lülisamba murru esinemissageduses (2,9% vs. 5,8%, esinemissageduse vähenemine 50%).

Muutused laboratoorsetes analüüsides

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 patsientidest. 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 (*osteogenesis imperfecta*) 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/D₃-vitamiini (70 mg/2800 RÜ) kombinatsioonitahvel sisaldab alendronaat on bioekvivalentne alendronaadi 70 mg tahveliga.

Manustamisel koos hommikueiniga või kuni kaks tundi pärast einet oli biosaadavus väga madal. Alendronaadi manustamisel koos kohvi või apelsinimahla 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 [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.

Kolekalsiferool

Imendumine

Tervetel täiskasvanutel (meestel ja naistel) alendronaat/D₃-vitamiini 70 mg/2800 RÜ tablettide manustamisel pärast üht ööd söömata olemist ja kaks tundi enne einet oli D₃-vitamiini keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0...120h}) 296,4 ng•h/ml (endogeense D₃-vitamiini sisalduse suhtes korrigeerimata). D₃-vitamiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) oli 5,9 ng/ml ja aja mediaan maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T_{max}) oli 12 tundi. Alendronaat/D₃-vitamiinis sisalduva 2800 RÜ D₃-vitamiini biosaadavus on sarnane eraldi manustatud 2800 RÜ D₃-vitamiinile.

Jaotumine

D₃-vitamiin imendub 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 glükuronisatsiooni.

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 alendronaat/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 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 patsientidel 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 emaslooma hüpokaltseemiast tingitud poegade düstookiat sündimise ajal. 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

Keskmise ahelaga triglütseriidid
Butüülhüdroksütolueen
Sahharoos
Želatiin
Eelželatiniseerituditärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-alumiinium-PCV/alumiinium blisterid karpides, mis sisaldavad 4 või 12 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

974918

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2021