

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alenotop, 70 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (alendronaatnaatriumtrihüdraadina).
INN. *Acidum alendronicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 142,64 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kuni valkjas ovaalse kujuga tablett, mille ühele küljele on pressitud „AN 70” ning teisele küljele noole kujutis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Postmenopausaalse osteoporoosi ravi.

Alendronaat vähendab lülisamba ja reieluu proksimaalse osa murdude riski.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult suukaudne.

Soovitav annus on üks 70 mg tablett nädalas.

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

Alendronaadi adekvaatse imendumise tagamiseks

Alenotop 70 mg tablett tuleb sisse võtta vähemalt 30 minutit enne päeva esimest toidu- või joogikorda või muude ravimite võtmist, puhta kraaniveega. Teised joogid (sealhulgas mineraalvesi), toit ja mõned ravimid võivad vähendada alendronaadi imendumist (vt lõik 4.5).

Et tagada ravimi jõudmine makku ja vähendada seeläbi lokaalsete ja söögitoru võimalike ärritusnähtude/kõrvaltoimete teket (vt lõik 4.4)

- Alenotop tablett tuleb sisse võtta vahetult pärast ärkamist terve klaasitäie veega (vähemalt 200 ml).
- Patsient peab Alenotop tableti tervelt alla neelama. Patsient ei tohi tabletti purustada, närida ega lasta tablettil suus lahustuda, sest see võib põhjustada haavandite teket suus ja söögitorus.
- Patsiendid ei tohi pikali heita enne päeva esimest söögikorda, mis peab toimuma vähemalt 30 minutit pärast tableti võtmist.

- Patsiendid ei tohi pikali heita vähemalt 30 minutit jooksul pärast Alenotop tableti võtmist.
- Alenotop tabletti ei tohi võtta enne magamaminekut ega enne lõplikku ülestõusmist.
- Kui toit ei sisalda piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini, peavad patsiendid saama neid toidulisanditega (vt lõik 4.4).

Eakad

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

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustuse korral

Patsientidel, kellel on glomerulaarfiltratsioonimäär (GFR) üle 35 ml/min, ei ole vaja annust kohandada. Alendronaati ei soovitata neerukahjustusega patsientidele, kelle glomerulaarfiltratsioonimäär on alla 35 ml/min, sest puudub kogemus.

Maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Lapsed

Alendronaatnaatriumi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu seisundite puhul, mida seostatakse laste osteoporoosiga (vt ka lõik 5.1).

Alenotop'i tablettide kasutamist glükokortikosteroididest indutseeritud osteoporoosi raviks ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Söögitoru anatoomilised erisused ja muud seisundid, mis takistavad söögitoru tühjenemist, nt striktuur või akalaasia.
- Võimetus seista või istuda püstises asendis vähemalt 30 min järjest.
- Hüpokaltseemia.
- Vt ka lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alendronaat võib põhjustada seedetrakti ülaosa limaskesta lokaalseid ärritusnähte. Kuna alendronaat võib põhjustada olemasoleva haiguse süvenemist, siis peab patsientidele, kellel esineb seedetrakti ülaosas probleeme, nagu düsfaagia, söögitoru haigus, gastriit, duodeniit, haavandid või hiljutine (viimase aasta jooksul esinenud) raske seedetrakti haigus, nagu peptiline haavand või seedetrakti äge verejooks või seedetrakti ülemise osa operatsioon v.a püloroplastika, manustama ravimit ettevaatusega (vt lõik 4.3). Barrett'i söögitoruga patsientide puhul peab arst kaaluma alendronaadi kasu ja potentsiaalseid riske vastavalt individuaalsele patsiendile.

Alendronaadiga ravitud patsientidel on teatatud järgmistest söögitoru reaktsioonidest (mõnikord rasked ja haiglaravi vajanud), nagu ösofagiit, söögitoru haavandid või erosioonid, mis on harva lõppenud söögitoru striktuuriga. Seetõttu peavad arstid olema valvsad kõigi sümptomite suhtes, mis võiksid viidata söögitoru võimalikule kahjustusele ning patsientidele tuleb selgitada, et söögitoru ärritusnähtude, nagu düsfaagia, neelamisvalulikkus, valu rinnaku taga, kõrvetised või nende süvenemine, tekkimisel tuleb alendronaadi kasutamine lõpetada ja pöörduda arsti poole.

Risk raskete söögitoru kõrvaltoimete tekkeks on ilmselt suurem neil patsientidel, kes ei võta alendronaati vastavalt juhiste ja/või jätkavad alendronaadi võtmist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Seetõttu on eriti oluline anda patsiendile põhjalik alendronaadi kasutamiseõpetus ja jälgida, et

patsient sellest õigesti aru saaks (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb teavitada, et juhistest mitte kinnipidamisel võib suureneda risk söögitoru ärritusnähtude tekkeks.

Kuigi laiaulatuslikes kliinilistes uuringutes suurenenud riski ei täheldatud, on (turuletulekujärgselt) siiski harva teatatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavanditest, mis mõnikord olid raskekujulised ja kulgesid tüsistustega.

Kasvajatevastast ravikuuri, sh peamiselt intravenoosselt manustatavaid bisfosfonaate saavatel patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosist, mis üldjuhul on olnud seotud hamba väljatõmbamisega ja/või paikse nakkusega (sh osteomüeliit). Paljud neist patsientidest said ka kemoterapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosist on teatatud ka osteoporoosi patsientidel, kes on saanud suukaudseid bisfosfonaate.

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, sh krooniline kõrvapõletik.

Lõualuu osteonekroosi arenemise riski individuaalsel hindamisel tuleb arvestada järgmiste riskiteguritega:

- bisfosfonaadi tugevus (tugevaim on zoledronhape), manustamisviis (vt eespool) ja kumulatiivne annus;
- vähk, keemiaravi, kiiritusravi, kortikosteroidid, suitsetamine;
- anamneesis hambahaigus, halb suuhügieen, periodondi haigused, invasiivsed hambaravi protseduurid ja halvasti istuvad proteesid.

Patsientidel, kelle hammaste seisund on halb, tuleb kaaluda enne ravi suukaudsete bisfosfonaatidega hammaste läbivaatust kohase ennetava hambaraviga.

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel vältima invasiivseid hambaravi protseduure. Patsientidel, kellel tekib lõualuu osteonekroos ravi ajal bisfosfonaadiga võib hambakirurgia muuta seisundi ägedamaks. Hambaravi vajavate patsientide kohta puuduvad andmed, mis viitaksid, kas bisfosfonaadi ravi katkestamine vähendab lõualuu osteonekroosi tekkeriski. Raviarsti kliiniline hinnang peab juhtima iga patsiendi raviplaani lähtudes individuaalsest kasu ja riski suhtest.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb kõiki patsiente motiveerida, et nad säilitaksid hea suuhügieeni, laseksid regulaarselt hambaarstil oma hambaid kontrollida ning teataksid kõigist suupiirkonna sümptomitest, nagu hamba loksumine, valu või turse.

Bisfosfonaate võtvatel patsientidel on teatatud luude, liigeste ja/või lihasvaludest. Turuletulekujärgse kogemuse jooksul on need sümptomid harva olnud rasked ja/või põhjustanud puude tekke (vt lõik 4.8). Sümptomite algusaeg varieerus ühest päevast kuni mitme kuuni pärast ravi alustamist. Enamikul patsientidest leevendusid sümptomid pärast ravi lõpetamist. Osal taastusid sümptomid pärast seda, kui neil alustati uuesti ravi sama ravimi või mõne teise bisfosfonaadiga.

Bisfosfonaatravi puhul (peamiselt patsientidel, kes saavad pikaajalist osteoporoosi ravi) on teatatud atüüpilistest subtrohhanterilistest ja diafüsaalsetest reieluu murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida kogu reieluu ulatuses alates väikese trohhanteri alusest kuni täpselt suprakondülaarse laienemise pealseni. Need murrud esinevad pärast minimaalset traumat või ilma selleta ning mõnedel patsientidel esineb valu reies või kubemes, millega kaasneb sageli stressmuru ilmestumine radioloogilisel uuringul nädalaid kuni kuid enne täieliku reieluumuru kujunemist. Fraktuurid on sageli kahepoolsed; seetõttu tuleb bisfosfonaatravi saanud patsientidel, kellel on olnud reieluu stressmurd, kontrollida ka vastaskülje reieluud. Samuti on teatatud nende murdude aeglasest paranemisest.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluu murdu, tuleb kaaluda bisfosfonaatravi ärajätmist kuni patsiendi seisundi hindamiseni, mis põhineb individuaalsel kasu-riski hindamisel.

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.

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs.

Patsiente tuleb teavitada, et kui Alenotop'i annus on vahele jäänud, peavad nad võtma ühe tabletti järgmisel hommikul pärast seda kui see on neile meenunud. Nad ei tohi võtta samal päeval kahte tabletti, kuid edaspidi peavad taas võtma ühe tableti üks kord nädalas esialgselt kokkulepitud päeval.

Alendronaati ei soovitata kasutada neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kui glomerulaarfiltratsioonimäär on väiksem kui 35 ml/min (vt lõik 4.2).

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

Enne ravi alustamist alendronaadiga peab hüpokaltseemia olema korrigeeritud (vt lõik 4.3). Teised mineraalainete metabolismi mõjutavad häired (nt D-vitamiini puudus ja hüpoparatüreoidism) peavad samuti olema efektiivselt ravitud. Sellise seisundiga patsiente tuleb ravi ajal alendronaadiga jälgida seerumi kaltsiumisisalduse ja hüpokaltseemia sümptomite suhtes.

Alendronaadi positiivse toime tõttu luu mineraalse tiheduse suurendamisele võib patsientidel esineda seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisisalduse langus, seda eriti patsientidel, kes võtavad glükokortikoide, sest neil võib kaltsiumi imendumine olla vähenenud. See on tavaliselt vähene ja asümptomaatiline. Siiski on harvadel juhtudel teatatud sümptomaatilise hüpokaltseemiast, mis on mõnikord olnud raske ja tekkis sageli eelsoodumusega patsientidel (nt hüpoparatüreoidism, D-vitamiini vaegus ja kaltsiumi imendumise häire).

On eriti oluline, et glükokortikosteroidide võtavad patsiendid saaksid piisaval hulgal kaltsiumi ja D-vitamiini.

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toit ja jook (sh mineraalvesi), kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja mõned suu kaudu manustatavad ravimid takistavad samaaegselt võetuna tõenäoliselt alendronaadi imendumist. Seetõttu peavad alendronaati manustanud patsiendid ootama vähemalt 30 minutit, enne kui võtavad suukaudselt mõnda teist ravimit (vt lõik 4.2).

Muid kliinilist tähtsust omavaid koostoimeid teiste ravimitega ilmselt ei esine. Mõned patsiendid said kliiniliste uuringute käigus samaaegselt alendronaadile östrogeeni (intravaginaalselt, transdermaalselt või suu kaudu). Nende ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Kuna MSPVA-de kasutamist seostatakse seedetrakti ärritusega, tuleb nende samaaegsel kasutamisel koos alendronaadiga rakendada ettevaatust.

Ehkki spetsiaalseid ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud, kasutati alendronaati kliiniliste uuringute käigus koos paljude sageli väljakirjutatavate ravimitega ning kliinilisi koostoimeid ei ilmnenu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alendronaati ei tohi kasutada raseduse ajal. Alendronaadi kasutamise kohta rasedatel on andmed ebapiisavad. Loomkatsetes ei ole leitud otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule ega sünnijärgsele arengule. Tiinetele rottidele manustatud alendronaat põhjustas hüpokaltseemiast tingitud düstookiat (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas alendronaat eritub inimese rinnapiima. Imetavad naised ei tohi alendronaati kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võivad teatud kõrvaltoimed, millest on teatatud Alenotop'i võtmisel, mõjutada patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Alenotop'i toime võib erinevatel isikutel olla erinev (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Postmenopausis osteoporoosiga naistel läbiviidud üheaastases uuringus olid üks kord nädalas võetavate alendronaadi (n=519) ja alendronaat 10 mg ööpäevas (n=370) tablettide üldised ohutusprofiilid sarnased.

Kahes kolmeaastases peaaegu identse ülesehitusega uuringus postmenopausis naistel (alendronaat 10 mg: n=196, platseebo: n=397) oli üldine ohutusprofiil sarnane, kui ööpäevas manustati kas 10 mg alendronaati või platseebot.

Uurijate poolt teatatud kõrvaltoimed, mis olid võimalikult, tõenäoliselt või kindlasti ravimiga seotud ja kui need esinesid üheaastases uuringus $\geq 1\%$ patsientidest kummaski ravigrupis või kolmeaastases uuringutes alendronaati 10 mg ööpäevas saanud patsientidest $\geq 1\%$ ja sagedamini kui platseebot saanud patsientidel, on toodud allolevas tabelis.

	Üheaastane uuring		Kolmeaastased uuringud	
	Alendronaat üks kord nädalas võetav tablett (n=519) %	Alendronaat 10 mg ööpäevas (n=370) %	Alendronaat 10 mg ööpäevas (n=196) %	Platseebo (n=397) %
<i>Seedetrakti häired</i>				
Kõhuvalu	3,7	3,0	6,6	4,8
Düspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Happe regurgitatsioon	1,9	2,4	2,0	4,3
Iiveldus	1,9	2,4	3,6	4,0
Kõhupuhitus	1,0	1,4	1,0	0,8
Kõhukinnisus	0,8	1,6	3,1	1,8
Kõhulahtisus	0,6	0,5	3,1	1,8
Düsfaagia	0,4	0,5	1,0	0,0

Meteorism	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastriit	0,2	1,1	0,5	1,3
Maohaavand	0,0	1,1	0,0	0,0
Söögitoru haavand	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>				
Lihaskoe (luud, lihased või liigesed) valu	2,9	3,2	4,1	2,5
Lihaskrambid	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Närvisüsteemi häired</i>				
Peavalu	0,4	0,3	2,6	1,5

Kliinilistes uuringutes ja/või ravimi turuletulekujärgselt on teatatud veel järgmistest kõrvaltoimetest: 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 ($< 1/10\ 000$, sh üksikjuhud)

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh nõgestõbi ja angioödem
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Peavalu, pearinglus [†]
Aeg-ajalt	Düsgeusia [†]
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Silmapõletik (uveiit, skleriit, episkleriit)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Sage	Peapööritus [†]
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, meteorism, söögitoru haavand*, düsfaagia*, kõhupuhitus, maohappe regurgitatsioon
Aeg-ajalt	Iiveldus, oksendamine, gastriit, söögitorupõletik*, söögitoru limaskesta erosioonid*, veriroe [†]
Harv	Söögitoru stiktuur*, suuõõne ja neelu haavandid*, seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed (mulgustus, haavandid, veritsus) [§]
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	Alopeetsia [†] , kihelus [†]
Aeg-ajalt	Lööve, erüteem
Harv	Lööve koos valgustundlikkusega, rasked nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs [‡]
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Väga sage	Lihaskoe (luude, lihaste või liigete) valu, mis võib mõnikord olla tugev ^{†§}
Sage	Liigese turse [†]
Harv	Lõualuu osteonekroos ^{‡§} , atüüpilised reieluu subtrohanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) [†]
Väga harv	Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt).
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Harv	Sümptomaatiline hüpokaltseemia, mis on tihti seotud soodustavate seisunditega [§]
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	Asteenia [†] , perifeerne turse [†]
Aeg-ajalt:	Tüüpiliselt ravi algusega seonduvad mööduvad sümptomid, nagu ägedas vastusefaasis (müalgia, halb enesetunne ning harva palavik) [†] .
[§] vt lõik 4.4	
[†] kliinilistes uuringutes oli esinemissagedus ravimi ja platseebo rühmas ühesugune	
[*] vt lõigud 4.2 ja 4.4	
[‡] see kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse järelevalve ajal. Esinemissagedus „harv“ põhineb	

vastavatel kliinilistel uuringutel [†] tuvastati turuletulekujärgse järelevalve ajal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Suukaudse üleannustamise korral võivad tekkida hüpokaltseemia, hüpofosfateemia ning järgmised seedetrakti kõrvaltoimed nagu maoärritus, kõrvetised, ösofagiit, gastriit või haavand. Alendronaadi üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Alendronaadi sidumiseks tuleb manustada piima või antatsiide. Riski tõttu söögitoru ärritusnähtude tekkeks ei tohi esile kutsuda oksendamist ja haige peab jääma täielikku püstiasendisse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA04

Alenotop'i toimeaine alendronaatnaatriumtrihüdraat on bisfosfonaat, mis inhibeerib osteoklastidega seotud luuresorptsiooni ning ei oma otsest toimet luu formeerumisele. Prekliinilistes uuringutes on tõestatud, et alendronaat koguneb eelistatult aktiivse resorptsiooni kohtadesse. Osteoklastide aktiivsus on pärsitud, kuid osteoklastide juurdetekkimine või kinnitumine ei muutu. Alendronaatravi ajal formeerub normaalse kvaliteediga luu.

Postmenopausaalse osteoporoosi ravi

Osteoporoosi kriteeriumiks on luu mineraalse tiheduse (LMT) langus lülisambas või reieluu proksimaalses osas 2,5 standardhälvet alla terve noore populatsiooni keskmise või luuhõredusest tingitud luumurd olenemata LMT väärtusest.

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

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

Esimestes efektiivsuse uuringutes suurenes kolmandal raviaastal LMT alendronaati 10 mg ööpäevas saanud patsientidel lülisambas, reieluukaelas ja pööras vastavalt 8,8%, 5,9% ja 7,8% võrreldes platseebot saanutega. Üldine LMT suurenes ka märkimisväärselt. Alendronaadiga ravitud patsientide hulgas vähenes võrreldes platseebot saanutega ühe või enama vertebraalse luumurruga patsientide osakaal 48% (alendronaadi rühmas 3,2% versus platseebo rühmas 6,2%). Uuringu jätkamisel veel kaks aastat tõusis jätkuvalt lülisamba ja pööras LMT ning säilis reieluukaela ning üldine LMT.

FIT-uuring hõlmas kahte platseeboga kontrollitud uuringut, mille käigus manustati alendronaati igapäevaselt (5 mg ööpäevas 2 aastat järjest ning 10 mg ööpäevas veel järgmised üks või 2 aastat):

- FIT-1: kolm aastat kestnud uuring 2027 patsiendil, kellel oli esinenud vähemalt üks lülisamba (kompresioon) murd. Igapäevane alendronaat vähendas selles uuringus uute lülisambamurdude riski 47% (alendronaat 7,9% versus platseeb 15,0%). Lisaks leidis kinnitust statistiliselt oluline vähenemine reieluu proksimaalses osa murdude osas (1,1% versus 2,2%, langus 51%).
- FIT-2: neli aastat kestnud uuring 4432 patsiendil, kellel oli väike luu mass, kuid kellel ei olnud uuringu alguseks esinenud lülisamba murde. Osteoporoosiliste naiste alagruppide analüüsimisel täheldati olulist erinevust reieluu proksimaalses osa murdude (alendronaat 1,1% versus platseeb 2,2%, langus 56%) ja samuti lülisamba murdude juhtude osas (2,9% versus 5,8%, langus 50%).

Lapsed

Alendronaatnaatriumi on uuritud vähestel alla 18-aastastel *osteogenesis imperfecta*'ga patsientidel. Tulemused on ebapiisavad, et toetada alendronaatnaatriumi kasutamist *osteogenesis imperfecta*'ga lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Veenisisesele referentsannusele vastavalt oli ööjärgse tühja kõhuga ja kaks tundi enne standardset hommikueinet 5...70 mg annuste suukaudsel manustamisel alendronaadi keskmine biosaadavus naistel 0,64%. Sarnaselt vähenes biosaadavus pärast alendronaadi manustamist üks tund või pool tundi enne standardset hommikueinet ning oli vastavalt 0,46% ja 0,39%. Osteoporoosi kliinilistes uuringutes oli alendronaat efektiivne, kui seda manustati vähemalt 30 minutit enne päeva esimest sööki või jooki. Alendronaadi manustamisel koos hommikueiniga või kuni kaks tundi pärast einet oli biosaadavus väga madal. Alendronaadi manustamisel koos kohvi või apelsinimahlaga langes biosaadavus ligikaudu 60%. Tervetele vabatahtlikele suu kaudu manustatud prednisoloon (20 mg kolm korda ööpäevas 5 päeva järjest) ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt alendronaadi suukaudset biosaadavust (suurenes keskmiselt 20...44%).

Jaotumine

Pärast 1 mg/kg veenisest manustamist rottidele võib alendronaati leida mõõduvalt pehmetes kudedes, kuid järgnevalt jaotub ta kiiresti luudesse või eritub uriiniga. Keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes, kui luu välja arvata, on inimesel vähemalt 28 liitrit. Ravimi kontsentratsioon plasmas pärast terapeutilise annuse suukaudset manustamist on määramiseks liiga madal (<5 nanogrammi/ml). Seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 78%.

Biotransformatsioon

Andmed alendronaadi metaboliseerumise kohta loomadel ja inimorganismis puuduvad.

Eritumine

Pärast ühekordset veenisest ¹⁴C-ga märgistatud 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 ja süsteemne kliirens ei ületanud 200 ml/min. Pärast veenisest manustamist langes plasma kontsentratsioon 6 tunniga rohkem kui 95%. Lõplik poolväärtusaeg inimesel on rohkem kui 10 aastat, peegeldades alendronaadi vabanemist luustikust. Alendronaat ei eritu rottidel neerude happeliste või aluseliste transpordisüsteemide kaudu ja seetõttu eeldatakse, et see ei mõjuta inimesel teiste ravimite eritumist nende süsteemide kaudu.

Patsientide erigrupid

Prekliinilised uuringud näitasid, et ravim, mis ei deponeeru luudesse, eritub kiiresti uriiniga. Pärast pikaajalist kumulatiivset annust kuni 35 mg/kg veenisest manustamist loomadel ei ilmnenud küllastumist luudes. Kuigi puudub vastav kliiniline informatsioon, on väga tõenäoline, et nii nagu loomadelgi, väheneb

neerufunktsiooni häirega patsientidel alendronaadi eritumine neerude kaudu. Seetõttu on neerufunktsiooni häirega patsientidel oodata alendronaadi suuremat kumuleerumist luudesse (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud rottidel on näidanud, et tiinuse ajal manustatav alendronaat võib põhjustada emasloomal poegimise ajal hüpokaltseemiast tingitud düstookiat. Suurte annuste manustamisel rottidele suurenes loote puuduliku luustumise esinemine. Samade toimete kohta inimestel andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on saadaval kahekihilistes blisterpakendites (PVC/PVDC/Al), mis sisaldavad 2, 4, 8, 12 või 40 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

531906

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.08.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2020