

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alendronic Acid Accord 70 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (naatriumalendronaadina).
INN. *Acidum alendronicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga tablett sisaldab 272,070 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valge või valkjäs ovaalne kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud „AHI“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Postmenopausaalse osteoporoosi ravi. Alendroonhape vähendab lülisamba ja reieluu proksimaalse osa murdude riski.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks 70 mg tablett üks kord nädalas. Bisfosfonaatravi optimaalset kestust osteoporoosi puhul ei ole kindlaks tehtud. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata, võttes aluseks Alendronic Acid Accord 70 mg kasutamisest saadava kasu ja võimalikud riskid igale patsiendile individuaalselt, eriti kui ravi on kestnud vähemalt viis aastat.

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei esinenud alendroonhappe efektiivsuse ega ohutusprofiili vanusega seotud erinevust. Seetõttu ei ole eakatel patsientidel vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Patsientidel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega üle 35 ml/min ei ole annuse kohandamine vajalik. Alendroonhapet ei soovitata kasutada neerukahjustusega patsientidel, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus on alla 35 ml/min, sest vastav kogemus puudub.

Lapsed

Naatriumalendronaati ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel, kuna puuduvad piisavad ohutuse ja efektiivsuse andmed ravimi kasutamise kohta lapsee osteoporootiliste seisundite korral (vt ka lõik 5.1).

Ei ole uuritud alendroonhapet 70 mg üks kord nädalas manustatavate tablettide kasutamist glükokortikoidide kasutamisest põhjustatud osteoporoosi raviks.

Manustamisviis

Suukaudne

Alendroonhappe adekvaatse imendumise tagamine

Alendroonhappe tablett tuleb sisse võtta vähemalt 30 minutit enne hommikusööki, esimest jooki või muu ravimi võtmist koos ainult tavalise veega. Teised joogid (sh mineraalvesi), toit ja mõned ravimid vähendavad tõenäoliselt alendroonhappe imendumist (vt lõik 4.5).

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

- Alendroonhappe tablett tuleb sisse võtta pärast ülestõusmist koos terve klaasitäie (vähemalt 200 ml) tavalise veega.
- Võimalike orofarüingeaalsete haavandite tekkeriski tõttu ei tohi tabletti närida, purustada ega lasta sellel suus lahustuda.
- Patsiendid ei tohi seejärel pikali heita enne kui pärast esimest toidukorda, mis tohib aset leida alles 30 minutit pärast tableti manustamist.
- Pärast alendroonhappe manustamist ei tohi patsiendid pikali heita enne 30 minuti möödumist.
- Alendroonhappe tabletti ei tohi võtta õhtul ega enne lõplikku hommikust ülestõusmist.

Kui toit ei sisalda piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini, peavad patsiendid lisaks saama vastavaid toidulisandeid (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Söögitoru anomaaliad ja teised söögitoru tühjenemist takistavad seisundid, nt striktuur või akalaasia.
- Võimetus istuda või seista vähemalt 30 minutit järjest.
- Hüpokaltseemia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed

Alendroonhappe võib põhjustada seedetrakti ülaosa limaskesta lokaalset ärritust. Kuna alendroonhappe võib põhjustada olemasoleva haiguse süvenemist, siis peab ettevaatlik olema ravimi manustamisel patsientidele, kellel esineb seedetrakti ülaosas probleeme, nagu düsfaagia, söögitoru haigus, gastriit, duodeniit, haavandid või hiljuti (viimase aasta jooksul) esinenud raske seedetrakti haigus, nagu peptiline haavand või seedetrakti verejooks või operatsioon seedetrakti ülaosas, v.a püloroplastika (vt lõik 4.3). Patsientidel, kellel esineb Barretti söögitoru, peab arst kaaluma alendronaatravi kasu ja võimalikke riske iga üksiku patsiendi puhul individuaalselt.

Alendroonhappega ravitud patsientidel on esinenud söögitoru reaktsioone (mõnikord raskeid ja hospitaliseerimist nõudnud), nagu ösofagiit, söögitoru haavandid ja erosioonid, millele on harva järgnenud söögitoru striktuuri või perforatsiooni teke. Seetõttu peavad arstid olema valvsad kõigi sümptomite suhtes, mis võiksid viidata söögitoru võimalikule kahjustusele. Patsientidele tuleb selgitada, et söögitoru ärritusnähtude, nagu düsfaagia, valu neelamisel või rinnaku taga, kõrvetised või nende süvenemine, tekkimisel tuleb alendroonhappe kasutamine lõpetada ja pöörduda arsti poole.

Raskete söögitoru kõrvaltoimete tekkeoht tundub olevat suurem nendel patsientidel, kes ei võta alendroonhapet vastavalt juhiste ja/või jätkavad ravimi kasutamist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Seetõttu on väga tähtis anda patsiendile põhjalik ravimi kasutamiseõpetus ja jälgida, et ta sellest õigesti aru saaks (vt lõik 4.2). Patsientidele tuleb selgitada, et juhustest mitte kinnipidamisel suureneb söögitoru ärritusnähtude risk.

Harva on (ravimi turuletuleku järgselt) teatatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekkest, millest mõned olid rasked ja komplitseerunud, kuigi ulatuslikes kliinilistes uuringutes riski suurenemist ei täheldatud.

Lõualuu osteonekroos

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

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 enne ravi bisfosfonaatidega kaaluda hammaste kontrolli koos sobiva ennetava hambaraviga.

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel vältima invasiivseid hambaravi protseduure. Patsientidel, kellel tekib ravi ajal bisfosfonaadiga lõualuu osteonekroos, võivad kirurgilised hambaravi protseduurid muuta seisundi ägedamaks. Hambaravi vajavate patsientide kohta puuduvad andmed, mis näitaksid, kas bisfosfonaatravi 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 kõigest suupiirkonna sümptomitest, nagu hamba loksumine, 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 kõrvaodega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Lihaskoeleti valu

Bisfosfonaate saavatel patsientidel on kirjeldatud luu-, liigese- ja/või lihasevalu. Ravimi turuletulekujärgse kogemuse põhjal on need sümptomid harva olnud raskekujulised ja/või liikumisvõimetust põhjustavad (vt lõik 4.8). Sümptomite avaldumise aeg varieerus ühest päevast kuni 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.

Atüüpilised reieluu murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohanteerestest ja diafüüsi murdudest. 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 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.

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist.

Vahelejäänud annus

Patsiente tuleb juhendada, et kui nad unustavad alendroonhappe üks kord nädalas manustatava tableti võtmata, võtaksid nad ühe tableti meeldetulemisele järgneval hommikul. Samal päeval kahte tabletti võtta ei tohi ning edaspidi tuleb ravimit võtta üks kord nädalas esialgselt valitud päeval.

Neerukahjustus

Alendroonhapet ei soovitata kasutada neerukahjustusega patsientidel, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus on vähem kui 35 ml/min (vt lõik 4.2).

Luu- ja mineraalide ainevahetus

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

Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne alendroonhappes ravi alustamist (vt lõik 4.3). Teisi mineraalainete metabolismihäireid (nt D-vitamiini vaegus ja hüpoparatiroidism) tuleb samuti ravida. Nende seisunditega patsiente tuleb ravi ajal alendroonhappes jälgida seerumi kaltsiumisisalduse ja hüpokaltseemia sümptomite suhtes.

Kuna alendroonhappe suurendab luu mineraalset tihedust, võib esineda tavaliselt kergelt ja asümptomaatilist seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisisalduse langust, eeskätt glükokortikoidide võtvatel patsientidel, kellel võib kaltsiumi imendumine olla vähenenud. Kuid harva on teatatud sümptomaatilise hüpokaltseemiast, mis on mõnikord olnud raske ja tekkis sageli eelsoodumusega patsientidel (nt hüpoparatiroidism, D-vitamiini vaegus ja kaltsiumi imendumishäire).

Piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini manustamine on eriti oluline glükokortikosteroidide kasutataval patsientidel.

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toit ja jook (sh mineraalvesi), kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja mõned suukaudsed ravimid mõjutavad samaaegselt manustatuna tõenäoliselt alendroonhappe imendumist. Seetõttu peavad alendroonhapet manustanud patsiendid ootama vähemalt 30 minutit, enne kui võtavad suukaudselt mõnda teist ravimit (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Muid kliinilist tähtsust omavaid koostoimeid teiste ravimitega ei ole oodata. Mõned patsiendid said kliiniliste uuringute käigus alendroonhappele lisaks östrogeeni (intravaginaalselt, transdermaalselt või suu kaudu). Nende ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Kuna MSPVA kasutamist on seostatud seedetrakti ärritusega, peab olema ettevaatlik alendronaadiga samaaegsel kasutamisel.

Ehkki spetsiaalseid ravimite koostoime uuringuid läbi ei viidud, kasutati alendroonhapet kliiniliste uuringute käigus koos paljude erinevate sageli väljakirjutatavate ravimitega ning kliinilisi koostoimeid ei ilmnenud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alendronaadi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Tiinetele rottidele manustatud alendronaat põhjustas hüpokaltseemiaga seotud düstookiat (vt lõik 5.3).

Alendroonhapet ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas alendroonhape eritub inimese rinnapiima. Antud näidustuse korral ei tohi rinnaga toitvad naised alendroonhapet kasutada.

Fertiilsus

Bisfosfonaadid inkorporeeritakse luumaatriksi, millest toimeaine vabaneb järk-järgult aastate jooksul. Täiskasvanu luusse inkorporeeritud bisfosfonaadi hulk ja seega süsteemsesse vereringesse tagasi lastav kogus on otseselt seotud bisfosfonaadi annuse suuruse ja kasutamise kestvusega (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed riski kohta lootele inimestel. Kuid on olemas teoreetiline kahjulik mõju lootele, peamiselt luustikule, kui naine rasestub pärast ravikuuri bisfosfonaadiga, manustamisviisi (veenisisene *versus* suukaudne) riski ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alendroonhape ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuid teatud kõrvaltoimed, millest on teatatud alendroonhappe kasutamisel, võivad mõjutada mõnede patsientide võimet juhtida autot või töötada masinatega. Individuaalne ravivastus alendroonhappele võib olla erinev (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Üheaastases uuringus osteoporoosiga postmenopausaalsetel naistel olid alendroonhape 70 mg (n=519) ja alendroonhape 10 mg ööpäevas (n=370) tabletid sarnase üldise ohutusprofiiliga.

Kahes postmenopausaalsetel naistel läbi viidud 3-aastase kestusega uuringus, mis olid praktiliselt identse ülesehitusega (alendroonhape 10 mg tabletid: n=196, platseebo: n=397), olid alendroonhape 10 mg ööpäevas ja platseebo sarnase üldise ohutusprofiiliga.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mis olid uurijate hinnangul võimalikult tõenäoliselt või kindlasti ravimiga seotud, kui nende esinemissagedus oli $\geq 1\%$ kummaski ravirühmas üheaastases uuringus või $\geq 1\%$ 10 mg ööpäevas alendroonhappega ravitud patsientidel ning suurema esinemissagedusega kui platseebot saanud patsientidel kolmeaastase kestusega uuringutes.

	Üheaastane uuring		Kolmeaastased uuringud	
	Alendroonhape	Alendroonhape	Alendroonhape	Platseebo
	70 mg üks kord nädalas (n = 519) %	10 mg ööpäevas (n = 370) %	10 mg ööpäevas (n = 196) %	(n = 397) %
<i>Seedetrakti häired</i>				
kõhuvalu	3,7	3,0	6,6	4,8
düspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
maohappe 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>Lihaskahjustused</i>				
lihaskahjustused (luu-, lihase- või liigese-) 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

Kõrvaltoimete tabel

Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud samuti kliinilistes uuringutes ja/või ravimi turuletulekujärgselt. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: 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).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired:	Harv	ülitundlikkusreaktsioonid, sh nõgestõbi ja angiödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Harv	sümptomaatiline hüpokaltseemia, mis on sageli seotud soodustavate seisunditega [§] .
Närvisüsteemi häired:	Sage	peavalu, pearinglus [†]
	Aeg-ajalt	düsgeusia [†]
Silma kahjustused:	Aeg-ajalt	silmapõletik (uveiit, kõvakestapõletik, episkleriit)
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Sage	vertiigo [†]
	Väga harv	väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)
Seedetrakti häired:	Sage:	kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, meteorism, söögitoru haavand*, düsfaagia*, kõhupuhitus, maohappe regurgitatsioon
	Aeg-ajalt:	iiveldus, oksendamine, gastriit, söögitorupõletik*, söögitoru erosioonid*, veriree [†]
	Harv:	söögitoruahend*, suuõõne ja neelu haavandid*, seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed (perforatsioon, haavandid, verejooks) [§]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	Sage:	alopeetsia [†] , sügelus [†]
	Aeg-ajalt:	lööve, erüteem

	Harv:	lööve koos valgustundlikkusega, rasked nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs †
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:	Väga sage:	lihaskoe (luu-, lihase- või liigese-) valu, mis on mõnikord tugev †§
	Sage:	liigese turse †
	Harv:	lõualuu osteonekroos †§; atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassiefekt) †
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage:	asteenia †, perifeersed tursed †
	Aeg-ajalt:	tüüpiliselt ravi algusega seonduvad mööduvad sümptomid, nagu ägedas faasis ravivastus (müalgia, halb enesetunne ning harva palavik) †
<p>§ Vt lõik 4.4</p> <p>† Kliinilistes uuringutes oli esinemissagedus ravimi- ja platseeborühmas sarnane</p> <p>* Vt lõigud 4.2 ja 4.4</p> <p>‡ See kõrvaltoime tehti kindlaks turuletulekujärgse järelevalve ajal. Harv esinemissagedus määrati hinnanguliselt asjakohaste kliiniliste uuringute alusel</p> <p>‡ Kindlaksmääratud turuletulekujärgselt</p>		

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

Alendroonhappe üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Alendroonhappe sidumiseks tuleb manustada piima või antatsiide. Söögitoru ärritusnähtude tekkeohu tõttu ei tohi oksendamist esile kutsuda ja haige peab jääma püstiasendisse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Alendroonhappe tablettides sisalduv toimeaine naatriumalendronaat on bisfosfonaat, mis inhibeerib osteoklastidega seotud luuresorptsiooni ning ei oma otsest toimet luu formeerumisele. Prekliinilistes uuringutes on näidatud, et alendroonhappe koguneb eelistatult aktiivse resorptsiooni kohtadesse. Osteoklastide aktiivsus on pärssitud, kuid osteoklastide juurdetekkimine või kinnitumine ei muutu. Alendroonhappega ravi ajal formeerub normaalse kvaliteediga luu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 eelnev luuhõrenemisest tingitud luumurd, olenemata LMT väärtusest.

Alendroonhappe 70 mg tablettide (n=519) ja alendroonhappe 10 mg ööpäevas (n=370) terapeutilist ekvivalentisust on demonstreeritud 1-aastases mitmekeskuselises uuringus osteoporoosiga postmenopausis naistel. Aasta möödudes oli lülisamba nimmepiirkonna LMT keskmine suurenemine algväärtusest 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 suurenemine reieluukaelas oli 70 mg üks kord nädalas ja 10 mg üks kord päevas 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.

Alendroonhappe toimet luumassile ja luumurdude esinemissagedusele postmenopausis naistel uuriti kahes esialgses ühesuguse ülesehitusega efektiivsuse uuringus (n=994) ning samuti uuringus FIT (*Fracture Intervention Trial*, n=6459).

Esialgsetes efektiivsuse uuringutes suurenes keskmine luu mineraalne tihedus (LMT) kolme aasta möödudes 10 mg ööpäevas alendroonhappe toimel 8,8%, 5,9% ja 7,8% võrreldes platseeboga vastavalt lülisamba, reieluukaela ja trohhanteri piirkonnas. Kogu keha LMT suurenes samuti märkimisväärselt. Alendroonhappega ravitud patsiente, kellel tekkis üks või enam lülimurdu, oli platseebot saanutega võrreldes 48% vähem (alendroonhappe 3,2% vs platseebo 6,2%). Nende uuringute 2-aastases jätku-uuringus jätkus LMT suurenemine lülisamba ja trohhanteri piirkonnas; reieluukaela ja kogu keha LMT jäi püsima.

FIT koosnes kahest platseebokontrollitud uuringust, kus alendroonhapet manustati iga päev (5 mg päevas kahe aasta jooksul ja 10 mg päevas ühe või kahe lisa-aasta jooksul):

- FIT 1: 3-aastane uuring 2027 patsiendiga, kellel oli uuringueelselt vähemalt üks lülimurd (kompresioonmurd). Selles uuringus vähenes alendroonhappe igapäevasel manustamisel ≥ 1 uue lülisamba murru esinemissagedus 47% (alendroonhappe 7,9% vs. platseebo 15,0%). Lisaks täheldati reieluu proksimaalse osa murdude esinemissageduse statistiliselt olulist vähenemist (1,1% vs. 2,2%, vähenemine 51%).
- FIT 2: 4-aastane uuring 4432 patsiendiga, kellel oli madal luumass, kuid puudus uuringueelne lülisamba murd. Selles uuringus täheldati olulist erinevust osteoporoosiga naiste alagrupi (37% üldpopulatsioonist, kes vastavad osteoporoosi ülaltoodud definitsioonile) analüüsis reieluu proksimaalse osa murdude (alendroonhappe 1,0% vs. platseebo 2,2%, vähenemine 56%) ja ≥ 1 lülisamba murru esinemissageduse osas (2,9% vs. 5,8%, vähenemine 50%).

Muutused laboratoorseset analüüsid

Kliinilistes uuringutes on esinenud kergelt, mööduvat, sümptomiteta kulgevat kaltsiumi- ja fosfaadisalduse vähenemist seerumis alendroonhapet 10 mg ööpäevas saanud haigetest vastavalt 18% ja 10%-l, platseebot saanud haigetest vastavalt 12% ja 3%-l. Kuid kaltsiumisisalduse vähenemist seerumis kuni $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) ja fosfaadisalduse vähenemist kuni $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) esines mõlemas ravigrupis võrdse sagedusega.

Lapsed

Naatrimaalendronaati on uuritud vähesel arvul alla 18-aastastel *osteogenesis imperfecta* diagnoosiga patsientidel. Uuringutulemused ei ole piisavad, et toetada naatriumalendronaadi kasutamist *osteogenesis imperfecta* diagnoosiga lapsipatsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Veenisisesele referentsannusele vastavalt oli ööjärgse tühja kõhuga ja kaks tundi enne standardset hommikueinet 5...70 mg annuste suukaudsel manustamisel alendroonhappe keskmine biosaadavus naistel 0,64%. Sarnaselt vähenes biosaadavus pärast alendroonhappe tableti manustamist üks tund või pool tundi enne standardset hommikueinet ning oli vastavalt 0,46% ja 0,39%. Osteoporoosi uuringutes

oli alendroonhappe efektiivne, kui seda manustati vähemalt 30 minutit enne päeva esimest sööki või jooki.

Alendroonhappe manustamisel koos standardse hommikueinega või kuni kaks tundi pärast einet oli biosaadavus väga madal. Alendroonhappe tableti manustamisel koos kohvi või apelsinimahlaga langes biosaadavus ligikaudu 60%.

Tervetele isikutele suu kaudu manustatud prednisoloon (20 mg kolm korda päevas 5 päeva järjest) ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt alendroonhappe tableti suukaudset biosaadavust (suurenes keskmiselt 20...44%).

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Puuduvad andmed alendroonhappe metaboliseerumise kohta loomade ja inimeste organismis.

Eritumine

Pärast ühekordse veenisese [¹⁴C]-alendroonhappe annuse manustamist eritus 72 tunni jooksul ligikaudu 50% radioaktiivsusest uriiniga; väljaheites ei leitud radioaktiivsust üldse või leiti vähesel määral. Pärast alendroonhappe ühekordse 10 mg annuse veenisest manustamist oli renaalne kliirens 71 ml/min ja süsteemne kliirens ei ületanud 200 ml/min. Pärast veenisest manustamist vähenes plasmakontsentratsioon 6 tunni jooksul rohkem kui 95%. Lõplik poolväärtusaeg inimesel on rohkem kui 10 aastat, peegeldades alendroonhappe vabanemist luustikust. Alendroonhappe ei eritu rottidel neerude happeliste või aluseliste transpordisüsteemide kaudu ja seetõttu eeldatakse, et inimesel ei mõjuta see teiste ravimite eritumist nende süsteemide kaudu.

Neerukahjustus

Prekliinilised uuringud näitasid, et ravim, mis ei deponeeru luudes, eritub kiiresti uriiniga. Pärast pikaajalist kumulatiivset annuse kuni 35 mg/kg veenisest manustamist loomadel ei ilmnenud küllastumist luudes. Kuigi puudub vastav kliiniline informatsioon, on tõenäoline, et nii nagu loomadelgi, väheneb neerukahjustusega patsientidel alendroonhappe eritumine neerude kaudu. Seetõttu on neerukahjustusega patsientidel oodata alendroonhappe mõnevõrra suuremat kumuleerumist luudes (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud rottidega on näidanud, et tiinuse ajal manustatud alendroonhappe võib põhjustada poegimise ajal hüpokaltseemiast tingitud düstookiat. Uuringutes rottidele suurte annuste manustamisel suurenes loote mittetäieliku luustumise esinemissagedus. Selle tähtsus inimestele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba laktoos
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-AL-PVC/Al blister

Pakendi suurus: 4 või 12 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

609208

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019