

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SEDRON, 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg alendroonhapet (vastab 91,35 mg alendronaatnaatriumtrihüdraadile).

INN. *Acidum alendronicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus "M14".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks SEDRON'i 70 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord nädalas, võetuna suu kaudu. Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt, kaaludes SEDRON'i 70 mg õhukese polümeerikattega tableti võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel GFR on üle 35 ml/min, ei ole vaja annust kohandada. Alendronaati ei soovitata neerukahjustusega patsientidele, kellel GFR on alla 35 ml/min, sest kliiniline kogemus on ebapiisav.

Lapsed

SEDRON'i ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Alendronaadi adekvaatse imendumise tagamiseks:

- SEDRON tuleb sisse võtta ainult tavalise veega, vähemalt 30 minutit enne esimest söögikorda, joomist või ravimite võtmist. Teised joogid (sealhulgas mineraalvesi), toit ja mõned ravimid võivad tõenäoliselt vähendada alendronaadi imendumist (vt lõik 4.5).

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

- SEDRON tuleb neelata alla pärast hommikust tõusmist koos klaasitäie veega (mitte vähem kui 200 ml).
- Patsiendid peavad SEDRON tableti alla neelama ainult tervelt. Võimalike söögitoru haavandite tekkeriski tõttu ei tohi patsiendid tabletti purustada ega närida ega lasta sellel suus lahustuda.
- Patsiendid ei tohi heita pikali enne päeva esimest söögikorda, mis peaks toimuma vähemalt 30 minutit pärast tableti võtmist.
- Patsiendid ei tohi heita pikali enne, kui SEDRON'i võtmisest on möödunud vähemalt 30 minutit.
- SEDRON'it ei tohi võtta magama minnes ega enne lõplikku voodist tõusmist.

Patsiendid peaksid saama täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini, kui nende sisaldus toidus ei ole piisav (vt lõik 4.4).

SEDRON'i kasutamist glükokortikosteroididest tingitud osteoporoosi ravis ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Söögitoru patoloogia ja muud tegurid, mis takistavad söögitoru tühjenemist (nt striktuur või akalaasia).
- Võimetus seista või sirgelt istuda vähemalt 30 minutit.
- Hüpokaltseemia.

Vt ka lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed

Alendronaat võib seedetrakti ülaosa limaskestal põhjustada paikset ärritust. Et olemasolev haigus võib süveneda, tuleb alendronaati manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on seedetrakti ülaosas probleeme, nagu düsfaagia, söögitoruhaigused, gastriit, duodeniit, haavandid või hiljuti (viimasel aastal) põetud raske seedetrakti haigus (nt peptiline haavand või seedetrakti äge verejooks) või on läbitehtud operatsioon seedetrakti ülaosas, v.a püloroplastika (vt lõik 4.3). Teadaoleva Barretti söögitoruga patsientidel peavad ravimi määrajad hindama alendronaadist saadavat kasu ja võimalikke riske igal patsiendil individuaalselt.

Alendronaati saavatel patsientidel on kirjeldatud söögitoru reaktsioone (vahel raskeid ja haiglaravi vajavaid), nagu ösofagiit, söögitoru haavandid ja erosioonid, mille tagajärjel võib harva tekkida striktuur. Seetõttu peavad arstid olema tähelepanelikud söögitoru reaktsioonidele viitavate kaebuste ja sümptomite suhtes. Samuti tuleks patsiente juhendada, et alendronaatravi tuleb katkestada ja pöörduda arsti poole, kui tekivad söögitoru ärritusnähud, näiteks düsfaagia, valu neelamisel, rinnakutagune valu, kõrvetised või nende süvenemine.

Raskete kõrvaltoimete tekkerisk söögitoru osas näib olevat suurem nendel patsientidel, kes ei võta alendronaati vastavalt juhistele ja/või jätkavad alendronaadi võtmist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite teket. On väga oluline, et patsiendile antakse ravimi annustamise kohta täielik teave ja et patsient saaks sellest aru (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb teavitada, et neid juhiseid eirates suureneb risk söögitoru probleemide tekkeks.

Vaatamata sellele, et suurenenud riski ei ole ulatuslikes kliinilistes uuringutes täheldatud, on ravimi turuletuleku järgselt harva teatatud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite tekkest, millest mõned olid rasked ning tüsistustega.

Lõualuu osteonekroos

Vähktõvega patsientidel, kes on saanud peamiselt intravenoosselt manustatud bisfosfonaate, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest, mida üldiselt on seostatud hamba väljatõmbamise ja/või paikse infektsiooniga (sh osteomüeliit). Paljud neist patsientidest said ka keemiaravi ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosi tekkest on teatatud ka osteoporoosiga patsientidel, kes said bisfosfonaate suu kaudu.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski individuaalsel hindamisel peab arvesse võtma järgnevaid riskifaktoreid:

- bisfosfonaadi potentsiaal (zoledroonhappel kõige kõrgem), manustamisviis (vt ülalpool) ja kumulatiivne annus;
- vähktõbi, keemiaravi, kiiritusravi, kortikosteroidid, suitsetamine;
- hambahaigus anamneesis, halb suuhügieen, periodontaalhaigus, invasiivsed hambaravi protseduurid ja halvasti istuvad proteesid.

Patsientidel, kellel on hammaste olukord halb, tuleb kaaluda enne ravi bisfosfonaatidega hammaste läbivaatust kohase ennetava hambaraviga.

Ravi ajal peaksid need patsiendid võimaluse korral vältima invasiivseid hambaravi protseduure. Kui patsiendil tekib bisfosfonaatravi ajal lõualuu osteonekroos, võib suukirurgiline protseduur seisundit veelgi halvendada. Hambaravi protseduure vajavate patsientide kohta puuduvad andmed, mille põhjal kinnitada, et bisfosfonaatravi katkestamine vähendab lõualuu osteonekroosi riski. Raviarst peaks iga konkreetse patsiendi raviplaani koostama lähtuvalt oodatava kasu ja võimalike riskide suhtest.

Patsiente tuleb julgustada bisfosfonaatravi ajal hoidma head suuhügieeni, käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollis ja teatama ükskõik millisest suuõõne sümptomist, nagu hammaste loksumine, valu või turse.

Lihask-skeleti valu

Bisfosfonaate võtvatel patsientidel on teatatud luu-, liiges- ja/või lihasvalu tekkest. Turuletulekujärgse kogemuse põhjal on need sümptomid harva olnud rasked ja/või puuet tekitavad (vt lõik 4.8). Sümptomid on tekkinud ühe päeva kuni mitme kuu möödudes ravi algusest. Enamikul patsientidel sümptomid ravi lõppedes leevendusid. Osadel patsientidel sümptomid kordusid, kui kasutati uuesti sama ravimit või mõnda muud bisfosfonaati.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrochantersetest 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 kahepoolised, 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.

Turuletulekujärgse kogemuse raames on harvadel juhtudel teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Vahelejäänud annus

Patsiente tuleb juhendada, et kui nad unustavad SEDRON'it võtta, tuleks neil see võtta unustamisele järgneval hommikul. Kahte tabletti samal päeval ei tohi võtta, vaid tuleb jätkata tablettide võtmist üks kord nädalas valitud päeval, nagu algselt plaanitud.

Neerukahjustus

Alendronaati ei soovitata neerukahjustusega patsientidele, kellel glomerulaarfiltratsioon on alla 35 ml/min (vt lõik 4.2).

Luu- ja mineraalide metabolism

Kaaluda tuleks ka teisi osteoporoosi põhjuseid peale östrogeeni puuduse ja vananemise.

Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne alendronaadi manustamise algust (vt lõik 4.3). Teisi mineraalide ainevahetushäireid (nagu D-vitamiini puudus ja hüpoparatüreoidism) tuleb samuti ravida. Selliste probleemidega patsiente tuleb SEDRON-ravi ajal jälgida hüpokaltseemia sümptomite suhtes ja määrata kaltsiumisisaldust seerumis.

Kuna alendronaat suurendab luu mineraalne sisaldust, võib kaltsiumi ja fosfaatide sisaldus seerumis väheneda, eriti glükokortikoide kasutavatel patsientidel, kellel kaltsiumi imendumine võib olla vähenenud. See on tavaliselt olnud vähene ning asümptomaatiline. Siiski on harva teatatud ka sümptomaatilise hüpokaltseemia tekkest, mis on aeg-ajalt olnud tõsine ning tekkinud sageli eelsoodumusega (nt hüpoparatüreoidismi, D-vitamiini puuduse, kaltsiumi imendumishäiretega) patsientidel.

Piisava hulga kaltsiumi ja D-vitamiini manustamise tagamine on eriti oluline just glükokortikoide saavatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui ravimit võetakse samal ajal toidu, jookide (sh mineraalvesi), kaltsiumi sisaldavate toidulisandite, antatsiidide ja mõnede suukaudselt manustatavate ravimitega, on tõenäoline, et need takistavad alendronaadi imendumist. Seetõttu peavad patsiendid pärast alendronaadi võtmist ootama vähemalt 30 minutit enne ükskõik millise suukaudu manustatava ravimi võtmist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Teisi kliinilist tähtsust omavaid koostoimeid teiste ravimitega ilmselt ei esine. Mõned patsiendid said kliiniliste uuringute käigus alendronaadile lisaks östrogeeni (tupe-, naha- või suukaudselt). Nende ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Kuna MSPVA-de kasutamist seostatakse seedetrakti ärritusega, peab olema ettevaatlik nende samaaegsel kasutamisel koos alendronaadiga.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alendronaati ei tohi raseduse ajal kasutada. Alendronaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule või postnataalsele arengule. Tiinuse ajal võetuna on alendronaat põhjustanud rottidel hüpokaltseemiaga seostatavat düstookiat (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas alendronaat eritub inimese rinnapiima. Antud näidustuse korral ei tohi last imetavad emad alendronaati kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

SEDRON'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid teatud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud SEDRON'i kasutamise ajal, võivad osadel patsientidel mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Individuaalne reaktsioon SEDRON'ile võib olla erinev (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Üheaastases uuringus postmenopausis osteoporoosiga naistel olid üldised ohutusprofiilid 70 mg nädalas (n=519) alendronaadi ja 10 mg päevas (n=370) alendronaadi puhul sarnased.

Kahes kolmeaastases praktiliselt identse disainiga uuringus, kus osalesid postmenopausis naised (10 mg alendronaati: n=196, platseebo: n=397), olid üldised ohutusprofiilid 10 mg päevas alendronaadi ja platseebo puhul sarnased.

Allpool on toodud kõrvaltoimed, millest uurijad teatasid kui võimalikult, tõenäoliselt või kindlasti ravimiga seotud ning mis tekkisid kas üheaastase uuringu mõlemas uuringurühmas sagedusega 1% või kolmeaastases uuringus 10 mg päevas alendronaati saanud patsientide seas sagedusega 1% ning sagedamini kui platseebot saanute seas.

	Üheaastane uuring		Kolmeaastased uuringud	
	alendronaat 70 mg (n = 519) %	alendronaat 10 mg päevas (n = 370) %	alendronaat 10 mg päevas (n = 196) %	platseebo (n = 397) %
Seedetrakt				
kõhuvalu	3,7	3,0	6,6	4,8
düspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
maohappe tagasiheide	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
kõhugaasid	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
söögitoruhaavand	0,0	0,0	1,5	0,0
Lihask-skeletisüsteem				
lihas-skeleti (luu, lihas või liiges) valu	2,9	3,2	4,1	2,5
lihaskrambid	0,2	1,1	0,0	1,0
Neuroloogiline				
peavalu	0,4	0,3	2,6	1,5

Kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgsete andmete põhjal on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

[Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$, sh üksikjuhud)]

Immuunsüsteemi häired:

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid, sh urtikaaria ja angioödeem

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Harv: hüpokaltseemia, sageli kaasnevad soodustavad tegurid[§]

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalu, pearinglus[†]

Aeg-ajalt: düsgeusia[†]

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: silmapõletik (uveiit, skleriit, episkleriit)

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Sage: peapööritus[†]

Seedetrakti häired:

Sage: kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhugaasid, söögitoruhaavand*, düsfaagia*, kõhupuhitus, regurgitatsioon

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine, gastriit, ösofagiit*, söögitoru erosioonid*, meelea[†]

Harv: söögitoru striktuur*, suu haavandid*, seedetrakti ülaosa verejooks, peptilised haavandid ja perforatsioon[§]

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: alopeetsia[†], kihelemine[†]

Aeg-ajalt: lööve, erüteem

Harv: lööve koos fotosensibilisatsiooniga, rasked nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs[‡]

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Väga sage: lihas-skeleti (luu, lihase või liigese) valu, mis võib mõnikord olla tugev^{†§}

Sage: liigese turse[†]

Aeg-ajalt: mööduvad sümptomid ägeda faasi vastusreaktsioonina (müalgia)

Harv: lõualuu osteonekroos^{‡§}, ebatüüpilised subtrohanteerilised ja diafüsealsed reieluumurrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime)[⊥]

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: astenia[†], perifeerne turse[†]

Aeg-ajalt: tüüpiliselt ravi algusega seonduvad mööduvad sümptomid ägeda faasi vastusreaktsioonina (halb enesetunne ja harva palavik)[†]

[§]Vt lõik 4.4.

[†]Kliinilistes uuringutes oli esinemissagedus ravimi- ja platseeborühmas sarnane.

^{*}Vt lõigud 4.2 ja 4.4.

[‡]See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse järelevalve ajal. Esinemissagedus „harv“ põhineb vastavatel kliinilistel uuringutel.

[⊥]Tuvastatud turuletulekujärgse kogemuse käigus.

4.9 Üleannustamine

Suukaudse üleannustamise tagajärjel võivad tekkida hüpokaltseemia, hüpofosfateemia ja seedetrakti ülaosa kõrvaltoimed, nagu maohäired, kõrvetised, ösofagiit, gastriit või haavand.

Puudub spetsiifiline teave alendronaadi üleannustamise ravi kohta. Alendronaadi sidumiseks tuleks anda piima ja antatsiide. Söögitoru ärrituse riski tõttu ei tohi esile kutsuda oksendamist ja patsient peaks jääma täiesti püstisesse asendisse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Toimeaine alendronaat on bisfosfonaat, mis inhibeerib osteoklastset luu resorptsiooni, omamata otsest toimet luu moodustumisele. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud, et alendronaat koguneb eelistatult aktiivse resorptsiooni kohtadesse. Osteoklastide aktiivsus on inhibeeritud, kuid osteoklastide liikumine ja seundumine ei ole häiritud. Alendronaadi kasutamise ajal moodustunud luukude on normaalse kvaliteediga.

Postmenopausaalse osteoporoosi ravi

Osteoporoosi kriteeriumiks on BMD langus lülisambas või reieluu proksimaalses osas 2,5 SD alla terve noore populatsiooni keskmise või luuhõrenemisest tingitud luumurd olenemata BMD väärtusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alendronaadi 70 mg üks kord nädalas (n=519) ja alendronaadi 10 mg ööpäevas (n=370) terapeutilist ekvivalentsust demonstreeriti 1-aastases multitsentrilises uuringus osteoporoosiga postmenopausis naistel. Aasta möödudes oli lülisamba nimmepiirkonna BMD 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 BMD tõus 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 BMD 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 luu mineraalne tihedus (BMD) alendronaati 10 mg ööpäevas saanud patsientidel lülisambas, reieluukaelas ja reieluupeas vastavalt 8,8%, 5,9% ja 7,8% võrreldes platseebot saanutega. Üldine BMD suurenes samuti märkimisväärselt. Alendronaadiga ravitud patsientide hulgas vähenes ühe või enama lülilmurruga patsientide osakaal 48% (alendronaadi grupis 3,2% vs platseebogrupis 6,2%) võrreldes platseebot saanutega. Nende uuringute 2-aastases lisauuringus suurenes jätkuvalt lülisamba ja reieluupea BMD ning säilis reieluukaela ning üldine BMD.

FIT koosnes kahest platseebokontrollitud uuringust alendronaadiga üks kord päevas (5 mg päevas kahe aasta jooksul ja 10 mg päevas ühe või kahe aasta jooksul):

FIT 1: Kolmeaastane uuring 2027 patsiendiga, kellel oli vähemalt üks eelnev lülisamba (kompressioon)murd. Selles uuringus vähendas alendronaat üks kord päevas manustatuna 1 uue lülisamba murru esinemissagedust 47% (alendronaadi grupis 7,9% vs platseebogrupis 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 väike luu mass, kuid polnud eelnevaid lülisamba murdusid. Selles uuringus leiti osteoporoosiga naiste (37% üldpopulatsioonist vastas ülaltoodud osteoporoosi kriteeriumile) alagrupi analüüsimisel oluline erinevus reieluu proksimaalse osa 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%).

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Veenisisesele referentsannusele vastavalt on ööjärgse tühja kõhuga ja kaks tundi enne standardset hommikueinet 5 kuni 70 mg annuste suukaudsel manustamisel alendronaadi keskmine biosaadavus naistel 0,64%. Biosaadavus vähenes hinnanguliselt 0,46%-le ja 0,39%-le, kui alendronaati manustati üks tund või pool tundi enne standardiseeritud hommikusööki. Osteoporoosi uuringutes oli alendronaat efektiivne, kui seda manustati vähemalt 30 minutit enne päeva esimest sööki või jooki.

Alendronaadi manustamisel koos hommikueinega või kuni kaks tundi pärast einet oli biosaadavus väga madal. Alendronaadi manustamine koos kohvi või apelsinimahla vähendas biosaadavust ligikaudu 60%.

Tervetel uuritavatel ei põhjustanud prednisooni suukaudne manustamine (20 mg kolm korda päevas, viis päeva) kliiniliselt olulist muutust alendronaadi biosaadavuses (keskmine suurenemine vahemikus 20% kuni 44%).

Jaotumine

Uuringud rottidel näitavad, et pärast 1 mg/kg veenisest manustamist jaotub alendronaat ajutiselt pehmetesse kudedesse, kuid sellele järgneb kiire ümberjaotumine luudesse või eritumine uriiniga. Keskmine jaotusruumala püsikontsentratsioonil, kui luu välja arvata, on inimesel vähemalt 28 liitrit. Ravimi kontsentratsioon plasmas pärast raviannuse suukaudset manustamist on määramiseks liiga madal (<5 nanogrammi/ml). Valkudega seondub inimese plasmas ligikaudu 78%.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõendid, et alendronaat metaboliseeruks loomade või inimese organismis.

Eritumine

Pärast [¹⁴C]-alendronaadi ühekordset intravenoosset annust eritus 72 tunni jooksul uriiniga ligikaudu 50% radioaktiivsusest ja väljaheites ei leitud radioaktiivsust üldse või leiti vähesel määral. Pärast 10 mg annuse ühekordset veenisest manustamist oli alendronaadi renaalne kliirens 71 ml/min ja süsteemne kliirens ei ületanud 200 ml/min. Plasma kontsentratsioon vähenes veenisese manustamise järgse kuue tunni jooksul enam kui 95% võrra. Terminaalne poolväärtusaeg inimesel on hinnanguliselt üle 10 aasta, peegeldades alendronaadi vabanemist luustikust. Alendronaat ei eritu rottidel neerude happeliste ega aluselistest transpordisüsteemide kaudu ja seetõttu ei ole oodata, et alendronaat mõjutaks teiste ravimite eritumist inimorganismist nende süsteemide kaudu.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Prekliinilised uuringud näitavad, et ravim, mida ei deponeerita luudes, eritub kiiresti uriiniga. Pärast pikaaegset intravenoossete kumulatiivsete annuste (kuni 35 mg/kg) manustamist loomadele puudusid viited, et toimeaine jõudmine luudesse küllastuks. Kuigi kliinilist teavet ei ole, on tõenäoline, et analoogselt loomadele on ka halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel alendronaadi eritumine neerude kaudu vähenenud. Seetõttu võib vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel oodata mõnevõrra suuremat alendronaadi kogunemist luudes (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud rottidel on näidanud, et alendronaadi manustamine tiinuse ajal oli seostatav hüpokaltseemiast tingitud düstokia ilmnemisega emastel rottidel poegimise ajal, Uuringutes ilmnes suuri annuseid saanud rottidel sagedamini loote ebatäielikku ossifikatsiooni. Eeltoodu olulisus inimesele on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

Lustre Clear LC 103 :
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Karrageen (E407)
Makrogool 8000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 õhukese polümeerikattega tabletti on pakendatud OPA/Alumiinium/PVC/Alumiinium blisterpakendisse ja kokkuvolditud karpi.
4 õhukese polümeerikattega tabletti on pakendatud OPA/Alumiinium/PVC/Alumiinium blisterpakendisse ja kokkuvolditud karpi.
12 (3X4) õhukese polümeerikattega tabletti on pakendatud OPA/Alumiinium/PVC/Alumiinium blisterpakendisse ja kokkuvolditud karpi.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

528306

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2013