

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

TEVANATE™
10 mg tablets

ТЕВАНАТ
10 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	1452, 23.01.08
Одоблено	11/15.01.08

2. Количествен и качествен и състав

Всяка таблетка съдържа 10 mg Alendronic acid (еквивалентни на 11,6 mg alendronate sodium monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки с бял до почти бял цвят, кръгли, двойно изпъкнали, гладки от двете страни.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Tevanate™ е показан за лечение на остеопороза след менопауза. Намалява риска от фрактури на гръбначния стълб и бедрото.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: през устата.

Алендроновата киселина трябва да се приема на гладно веднага след ставане от сън, с пълна чаша обикновена (чешмяна вода), най-малко половин до 1 час преди първото поемане на храна, течност или друг лекарствен продукт за деня. Прием на други течности (включително минерална вода, съдържаща въглероден диоксид), храна и някои лекарствени продукти могат да редуцират абсорбцията на алендроновата киселина (виж точка 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).



За да се улесни достигането на Алендророва киселина до стомаха, и за да се намали възможността за локални нежелани реакции и езофагеално дразнене (виж точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба), трябва да се спазват следните предписания:

- Таблетка Алендророва киселина трябва да се приема единствено след сутрешното ставане с пълна чаша обикновена вода.
- Таблетката трябва да се поглъща цяла. Таблетката не трябва да се дъвче, смуче или да се оставя да се разтопи върху езика, поради възможност за разязвяване на устата и носоглътката;
- Пациентите не трябва да лягат [трябва да стоят в изправено положение (седейки или стоейки прави)] след взимане на таблетката до първото хранене, което трябва да бъде най-малко половин до един час след поглъщането ѝ;
- Алендророва киселина не трябва да се приема вечерно време или преди сутрешното ставане.

Пациентите трябва да получават допълнително количество калций и витамин Д, ако приема чрез диетата е недостатъчен (виж точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Препоръчваната доза е 1 таблетка от 10 mg веднъж дневно.

Не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 35-60 ml/min).

Поради липса на натрупан опит алендророва киселина не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 35-60 ml/min).

Не се препоръчва употребата на Алендророва киселина при деца.

4.3. Противопоказания

- Пациенти с аномалии на езофагуса като стриктури или ахалазия, които забавят изпразването му;
- Неспособност на пациента да стои или седи изправен в продължение на 30 минути;
- Пациенти със свръхчувствителност към алендророва киселина, други бифосфонати или някое от към помощните вещества;
- Хипокалциемия;
- Виж също точка 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба".



4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Алендроната киселина може да предизвика локално дразнене на лигавицата в горния отдел на стомашно-чревния тракт. Тъй като в този участък съществува възможност за влошаване на изброените по-долу заболявания, е необходимо по-голямо внимание при прилагане на алендроната киселина при пациенти с активни проблеми в горния отдел на гастро-интестиналния тракт като дисфагия, езофагеално заболяване, гастрити, дуоденити, язва или при пациенти със скорошна анамнеза (в рамките на предходната година) за стомашно-чревно заболяване като пептична язва или активен стомашно-чревен кръвоизлив, или оперативна интервенция в горната част на гастро-интестиналния тракт освен пилоропластика (виж точка 4.3 Противопоказания).

Езофагеални реакции (понякога тежки и налагащи хоспитализация) като езофагити, езофагеални язви и езофагеални ерозии, рядко последвани от езофагеална стеноза са докладвани при пациенти, приемащи алендроната киселина. Следователно лекарите трябва да наблюдават за признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна езофагеална реакция и пациентите трябва да бъде инструктирани да прекратят приема на алендроната киселина и да потърсят лекарска помощ, ако се появят симптоми на езофагеално дразнене като дисфагия, болка при преглъщане или ретростернална болка, или поява на ново или влошаващо се парене зад гръдната кост.

Рискът от тежки езофагеални нежелани реакции е по-висок при пациенти, които не успяват да приемат алендроната киселина според указанията и/или продължават да приемат алендроната киселина след като са развили симптоми, показващи наличие на езофагеално дразнене. Много е важно пълните инструкции за дозиране да бъдат предоставени и разбрани от пациентите (виж точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). Пациентите трябва да бъдат информирани, че неспазването на тези инструкции може да увеличи риска от езофагеални проблеми.

Макар, че в разширени клинични проучвания не е наблюдаван повишен риск, съществуват редки (пост-маркетингови) съобщения за стомашни и дуоденални язви, някои от които тежки и с усложнения. Причинно-следствена зависимост не може да бъде изключена.

Не се препоръчва употреба на алендроната киселина при пациенти с бъбречна недостатъчност, където GFR = креатининов клирънс е по-нисък от 35 ml/min (виж точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Случаите на остеопороза, които не са свързани с естрогенен дефицит и възрастови изменения като стареенето трябва да бъдат внимателно преценени.

Хипокалциемията трябва да бъде коригирана преди започване на лечението с алендроната киселина (виж точка 4.3 Противопоказания). Други нарушения в минералния метаболизъм (като дефицит на витамин D и хипопаратироидизъм) трябва също да бъдат напълно компенсирани. При пациенти с такива нарушения, трябва да се проследява серумният калций и



да се наблюдават за симптоми на хипокалциемия по време на лечението с алендронова киселина.

Поради положителните ефекти на алендронова киселина за увеличаване на костната минерализация, може да се наблюдават малки, безсимптомни понижения в нивата на серумния калций и фосфат, особено при пациенти приемащи глюкокортикоиди, при които калциевата абсорбция може да бъде намалена. Все пак има редки съобщения на симптоматична хипокалциемия, която понякога е била тежка и често наблюдавана при пациенти с предразположеност към (напр. хипопаратирозидизъм, дефицит на витамин Д и калциева малабсорбция).

Особено важно е осигуряването на адекватен прием на калций и витамин Д при пациенти получаващи глюкокортикоиди.

Остеонекроза в областта на челюстта, обикновено свързана със зъбна екстракция и/или локална инфекция (включително остеомиелит) е била докладвана при онкологични пациенти на съответното лечение, включително първоначално интравенозно приложение на бифосфонати. Много от тези пациенти също са получавали химиотерапия и кортикостероиди. Остеонекроза в областта на челюстта също е докладвана при пациенти с остеопороза, приемащи перорално бифосфонати.

Стоматологично изследване с адекватна превантивна стоматология трябва да бъде обмислена преди лечение с бифосфонати, при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. рак, химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди, лоша устна хигиена).

Докато са на лечение, ако е възможно, тези пациенти трябва да избягват инвазивни стоматологични процедури. При пациентите, които развиват остеоонекроза в областта на челюстта, докато са на лечение с бифосфонати, денталната хирургия може да я екзацерира. Няма налични данни за пациентите, нуждаещи се от стоматологични процедури, дали прекратяване на лечението с бифосфонати намалява риска от остеоонекроза в областта на челюстта.

Клиничното становище на лекуващия лекар, трябва да даде насоката за лечението на всеки пациент, основавайки се на преценка на съотношението полза/риск.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Предполага се, че едновременния прием на алендронова киселина с храна и течности (включително минерална вода), с калциеви препарати, антиациди и други перорални лекарствени продукти, възпрепятства абсорбцията на алендронова киселина. Затова пациентите трябва да изчакат най-малко половин до един час след прием на таблетка алендронова киселина преди да приемат какъвто и да е друг лекарствен продукт през устата. Абсорбцията на бифосфонатите значително се понижава при едновременен прием с храна (виж точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).



В клинични проучвания при няколко жени с постменопаузална остеопороза, приемащи едновременно естроген (интравагинално, трансдермално или перорално) и алендронova киселина не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с едновременния прием.

Не се очакват други лекарствени взаимодействия с клинична значимост, базирани на ефекта на свързване с плазмените протеини, бъбречната екскреция или метаболизъм на други лекарства (виж точка 5.2 Фармакокинетични свойства), нито такива са наблюдавани в клинични проучвания при жени с постменопаузална остеопороза при прием на алендронova киселина 10 mg/дневно.

4.6. Бременост и кърмене

Употреба по време на бременност

Няма сведения относно употребата на лекарствения продукт при бременни жени. Проучванията при животни не показват директен увреждащ ефект по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, или постнаталното развитие. Прилагането на алендронova киселина през време на бременността при плъхове води до мъчително раждане, свързано с хипокалциемия (виж точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). Ето защо не се препоръчва употребата на алендронova киселина по време на бременност.

Употреба по време на кърмене

Няма данни дали алендронova киселина се екскретира в кърмата. Алендронova киселина не трябва да се използва от кърмещи жени.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Алендронova киселина не влияе или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В две тригодишни проучвания на действителен, идентичен модел при жени в менопауза (алендронova киселина 10 mg: n=196, плацебо: n=397) окончателните профили на безопасност на алендронova киселина 10 mg/дневно и плацебо бяха сходни.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като възможни, вероятни или определено свързани с лекарствения продукт представени по-долу, са наблюдавани в $\geq 1\%$ от пациентките, получаващи 10 mg/дневно алендронova киселина и честотата на инцидентите е по-висока в сравнение с тази при пациенти, получаващи плацебо в 3-годишните проучвания:



	Тригодишни проучвания	
	Alendronic acid 10 mg/дневно (n=196) %	Плацебо (n=397) %
Стомашно-чревни НЛР		
Коремна болка	6.6	4.8
Диспепсия	3.6	3.5
Оригване	2.0	4.3
Гадене	3.6	4.0
Подуване на стомаха	1.0	0.8
Запек	3.1	1.8
Диария	3.1	1.8
Дисфагия	1.0	0.0
Газове	2.6	0.5
Гастрит	0.5	1.3
Язва	0.0	0.0
Езофагеална язва	1.5	0.0
Скелетно-мускулни НЛР		
Скелетно мускулни болки (кости, мускули, стави)	4.1	2.5
Схващане	0.0	1.0
Неврологични НЛР		
Главоболие	2.6	1.5

Има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и/или при пост-маркетингови проучвания на алендронова киселина:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Стомашно-чревни: стомашна болка, диспепсия, запек, диария, метеоризъм, езофагеална язва*, дисфагия*, подуване на корема, кисели оригвания.

Скелетно-мускулни: скелетно-мускулни болки (кости, мускули или стави).

Неврологични: главоболие.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Организмът като цяло: обриви, пруритус, еритема.

Стомашно-чревни: гадене, повръщане, гастрити, езофагити*, езофагеални ерозии*, мелена.

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Организмът като цяло: реакции на свръхчувствителност, включващи уртикария и ангиоедема. Преходни симптоми подобни на тези в период на остро лечение (миалгия, безпокойство и рядко висока температура) типични при започване на лечението. Обрив с фоточувствителност. Симптоматична хипокалциемия, особено при наличие на предразполагащи фактори (виж точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).



Стомашно-чревни: езофагеална стриктура*, орофарингеална улцерация*, проблеми в горния отдел на стомашно-чревния тракт (перфорация, язва, кръвоизливи) въпреки, че причинно-следствената връзка не може да бъде установена.

Очни нарушения: увеити, склерити.

Докладвани са изолирани случаи на тежки кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза.

*(Виж точки 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Лабораторни изследвания

В клинични проучвания е наблюдавано безсимптомно, леко и преходно понижение на серумните нива на калция и фосфата при приблизително 18 и 10% съответно, от пациентите лекувани с алендронova киселина 10 mg/дневно, срещу приблизително 12 и 3% при тези на плацебо. Но, честотата на случаите с понижение на серумният калций до $< 8,0 \text{ mg/dl}$ ($2,0 \text{ mmol/l}$) и на серумния фосфат до $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$ ($0,65 \text{ mmol/l}$) е била сходна и при двете групи пациенти.

Остеонекроза в областта на челюстта е докладвана при пациенти лекувани с бифосфонати. Голяма част от съобщенията се отнасят за онкологични пациенти, но някои случаи се съобщават при пациенти лекувани за остеопороза. Остеонекрозата обикновено е свързана със зъбна екстракция и/или локална инфекция (включително остеомиелит). Като рискови фактори могат да се приемат диагностиката на раковото заболяване, химиотерапията, радиотерапията, кортикостероидите и лошата устна хигиена (виж точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

4.9. Предозиране

След перорално предозиране с алендронova киселина може да се наблюдават: хипокалциемия, хипофосфатемия и нежелани лекарствени реакции от страна на горния отдел на стомашно-чревния тракт, като стомашно разстройство, киселини, езофагит, гастрит или язва. Няма специфична информация за лечение на предозиране с алендронova киселина. Препоръчва се прием на мляко или антиацидни лекарствени продукти. Поради риск от езофагеално дразнене, повръщане не трябва да се предизвиква и пациентът трябва да остане в изправено положение.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати, лекарствени продукти за лечение на костни заболявания

АТС код: M05B A04



Алендроната киселина е аминок-бифосфонат, който в проучвания при животни се свързва преференциално с местата на костна резорбция, по-специално под остеокластите. Алендроната киселина инхибира костната резорбция без директно да повлиява костното формиране. Тъй като костното формиране и костната резорбция са свързани, костното формиране също се редуцира, но по-слабо от резорбцията, което води до прогресивно увеличаване на костната маса с нормална костна структура. По време на прилагане на алендроната киселина, нормалната кост се формира така, че алендроната киселина се вгражда в матрикса, където той е фармакологично неактивен.

При плъхове най-ниската доза на алендроната киселина, оказваща влияние върху костната минерализация (водеща до остеомалация) е 6000 пъти по-висока от антирезорбтивната. Тези данни показват, че алендроната киселина назначена в терапевтични дози е много малко вероятно да предизвика остеомалация.

Остеопороза при жени след менопауза

Лечението с алендроната киселина при жени след менопауза предизвиква биохимични промени, които показват дозо-зависимо инхибиране на костната резорбция.

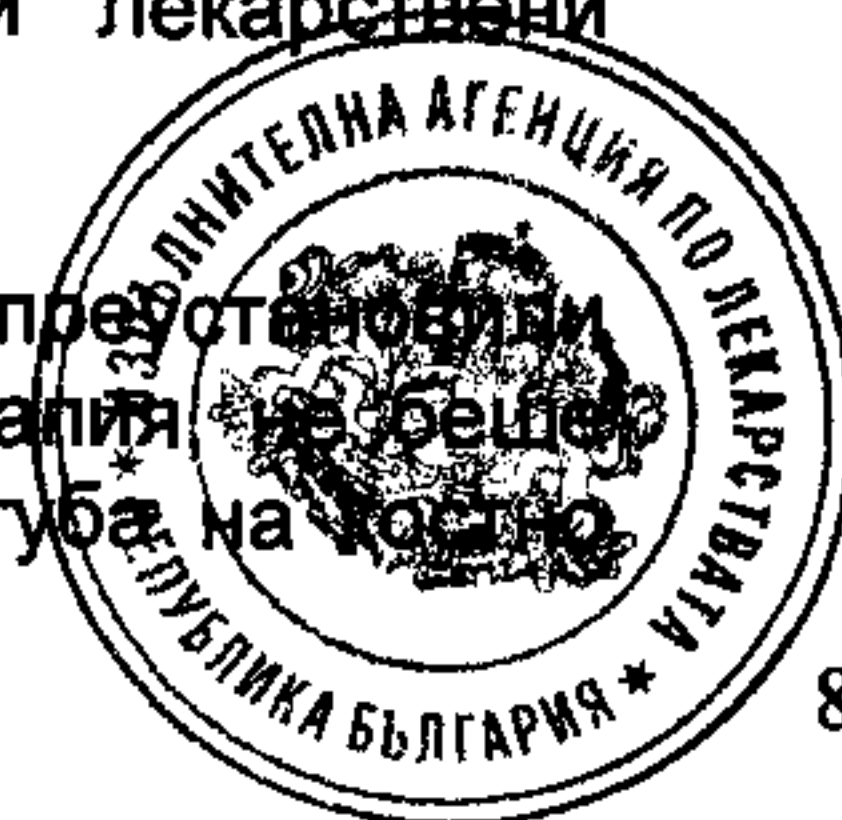
В 5-годишни проучвания, 3-6 месечно лечение на остеопороза с алендроната киселина 10 mg/дневно редуцира биохимичните маркери за костна резорбция с приблизително 50-70% до нива сходни с тези при здрави жени преди менопауза. Маркерите на костното формиране се редуцират съответно с 25-50% след 6-12 месеца. Новото плато за костната резорбция и костното формиране се поддържа в оставащия период на лечение с алендроната киселина.

Ефект върху костната плътност

В клинични проучвания за лечение на жени с остеопороза след менопауза с алендроната киселина 10 mg/дневно в продължение на 3 години се установява увеличение на костната плътност (BMD). Средното увеличение на костната плътност на третата година от лечението с алендроната киселина 10 mg/дневно (в сравнение с плацебо) беше 8,8% в лумбалната част на гръбначния стълб; 5,9% на шийката на фемура; 7,8% на шийката на трохантера; 2,2% на предмишницата и 2,5% на цялото тяло. В 2-годишното удължаване на тези проучвания, лечението с алендроната киселина 10 mg/дневно води до продължаващо увеличение BMD на лумбалната част на гръбначния стълб и трохантера (абсолютно допълнително увеличаване между трета и пета година: лумбалната част на гръбначния стълб 0,94%; трохантер 0,88%). BMD на шийката на фемура, предмишницата и цялото тяло беше поддържана.

Алендроната киселина беше еднакво ефективна независимо от възрастта, расата, изходните стойности на обмяна в костите, бъбречната функция и употребата му едновременно с широка гама от други лекарствени продукти.

При пациентки с постменопаузална остеопороза, установено е, че лечението с алендроната киселина след 1-2 годишна терапия не беше наблюдавано нито увеличение на костната маса, нито загуба на костна



вещество. Тези данни показват, че ежедневното лечение с алендронова киселина трябва да бъде продължително, за да доведе до прогресивно увеличение на костната маса.

Ефекти върху честотата на настъпване на фрактури

Алендронова киселина предизвиква понижение на инцидентите на вертебралните и не вертебралните фрактури при пациенти, които не са имали предишни фрактури и такива с предишни вертебрални фрактури.

Анализът на комбинирани резултати на третата година от двете най-големи проучвания с различни дози алендронова киселина прилагани при постменопаузални жени, представя следните резултати: 48% редукция в пропорцията от пациентки, претърпели 1 или няколко вертебрални фрактури (алендронова киселина 3,2% срещу плацебо 6,2%). При пациентки, които са имали вертебрални фрактури, загубата в дължината на костта беше по-малка в сравнение с онези пациенти, които са били лекувани с алендронова киселина (5.9 mm срещу 23.3 mm). Комбинираните резултати от 5 проучвания с продължителност 2-3 години показаха 29% намаление на честотата на не вертебралните фрактури (алендронова киселина 9,0% срещу плацебо 12,6%). Тригодишно лечение с алендронова киселина (5 mg/дневно през първите 2 години, 10 mg/дневно през третата година) при постменопаузални жени с остеопороза (които са имали поне 1 тежка фрактура на гръбначния стълб) довежда до намаление на честотата на фрактурите, както следва: пациенти с най-малко 1 нова вертебрална фрактура (алендронова киселина 8,0% срещу плацебо 15,0%, 47% редукция); пациенти с най-малко 2 нови вертебрални фрактури (0,5% срещу 4,9%, 90% редукция); пациенти с различни (напр. болезнени) клинични фрактури (13,7% срещу 18,3%, 28% редукция); фрактури на бедрото (1,1% срещу 2,2%, 51% редукция); фрактури на китката (предмишницата) (2,2% срещу 4,1%, 48% редукция);

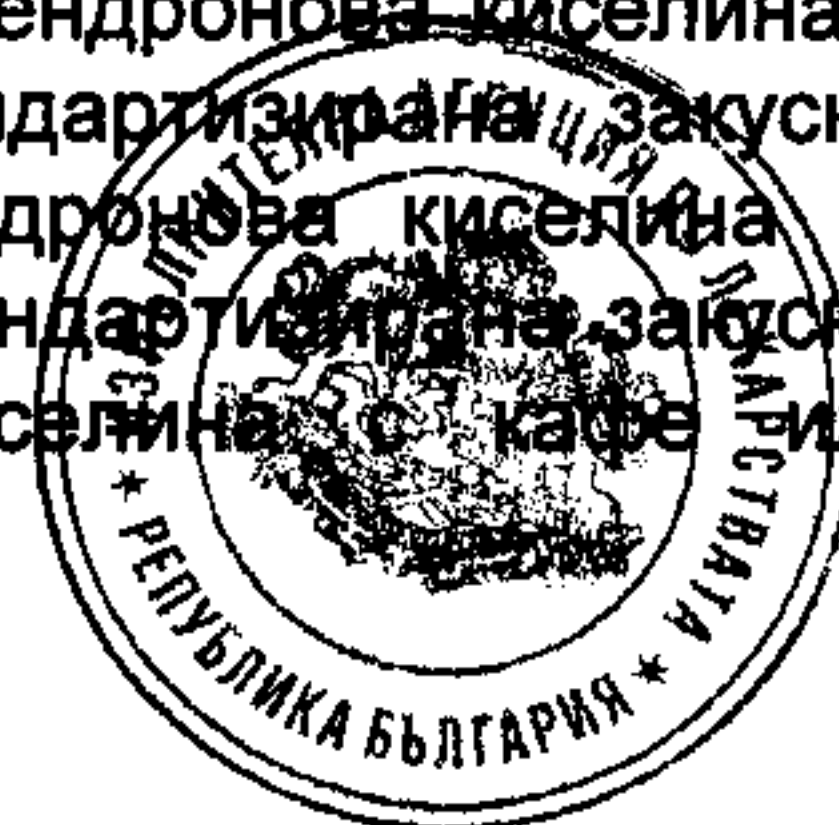
Хистология на костта

Хистологичните изследвания при 270 постменопаузални пациентки с остеопороза лекувани с алендронова киселина с дози, вариращи от 1-20 mg/дневно за една, две или три години, показват нормална минерализация и структура, така както и очакваното намаление на обмена на костите, сравнено с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на алендронова киселина след перорално приложение при жени е 0,7% за дози вариращи от 5 до 40 mg, приети сутрин, след нощното гладуване и 2 часа преди стандартизирана закуска. Бионаличността след перорално приложение при мъже (0,6%) беше подобна на тази при жените. Бионаличността беше еднакво намалена с приблизително 40%, в зависимост от това дали алендронова киселина е назначавана един или половин час преди стандартизирана закуска. Бионаличността беше незначителна, когато алендронова киселина се приемаше едновременно с или до 2 часа след стандартизирана закуска. Едновременното прилагане на алендронова киселина с кафе или



портокалов сок намалява бионаличността с приблизително 60% (виж точка 4.2 "Дозировка и метод на приложение").

При здрави индивиди, перорално приеманият преднизолон (20 mg, три пъти дневно в продължение на 5 дни) не доведе до клинично значима промяна в бионаличността на перорално приетата алендроновата киселина (средно увеличение 20-44%).

Разпределение

Протеиновото свързване е приблизително 78%. Предклиничните проучвания показват, че алендроновата киселина се разпределя временно в меките тъкани, но след това бързо се преразпределя в костите, където се свързва или се екскретира в урината. Средният steady-state обем на разпределение в меките тъкани на тялото е поне 28 литра (22-35 литра). Плазмената концентрация на алендроновата киселина след терапевтична перорална доза е твърде ниска за аналитично откриване (< 5 ng/ml).

Биотрансформация

Няма данни, че алендроновата киселина се метаболизира.

Елиминиране

Приблизително 50% от [¹⁴C] алендроновата киселина се екскретира с урината в рамките на 72 часа. Много малка или никаква радиоактивност не беше открита във фекалиите. Останалата радиоактивност се отлага в костите, където не е активна. След еднократна интравенозна доза на 10 mg алендроновата киселина, бъбречния клирънс беше 71 ml/минута. Плазмената концентрация се понижи с повече от 95% в рамките на 6 часа след интравенозно приложение. Това е последвано от бавно освобождаване на алендроновата киселина от човешкото тяло. Крайното време на полуживот при хора е над 10 години.

Рискова популация пациенти

Предклиничните проучвания показват, че количеството алендроновата киселина, което не се е отложило в костите бързо се екскретира в урината. Не бяха открити доказателства за пренасищане на костното вещество с алендроновата киселина след хронично дозиране с кумулативни интравенозни дози до 35 mg/kg т.м. при животни. Въпреки, че няма клинична информация, много е вероятно елиминирането на алендроновата киселина чрез бъбреците да бъде редуцирано при пациенти с нарушена бъбречна функция. Следователно може да се очаква натрупване на малко по-голямо количество алендроновата киселина в костите, при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Виж точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение"

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, основаващи се на конвенционални фармакодинамични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал, не показват никакъв риск за хората. Проучвания при плъхове са показали, че лечението с алендроновата киселина по време на бременност е свързано проблемно и мъчително раждане на фетуса, което се свързва



хипокалциемия. Във фетуса на плъхове, на които са прилагани високи дози алендронова киселина се наблюдава увеличаване на случаите на непълно вкостяване. Няма наблюдения при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Low – substituted hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Precipitated silica, hydrated
Sodium stearyl fumarate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер съдържащ 14, 28, 56 и 112 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да се пуснат на пазара.

6.6. Инструкция за употреба

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ТЕВА ФАРМАСЮТИКЪЛС БЪЛГАРИЯ ЕООД
Ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1,
София 1124
България

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20060885



9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението за употреба)

29.12.2006 г.

10. Дата на последна редакция на текста

