

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

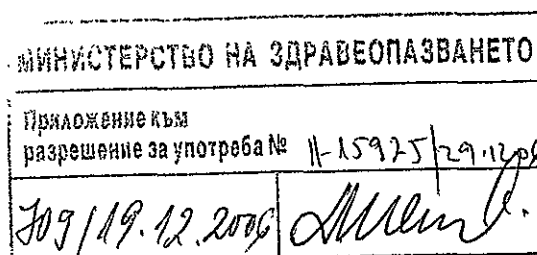
1. Търговско име на лекарствения продукт

TEVANATE™

70 mg tablets

ТЕВАНАТ

70 mg таблетки



2. Количествен и качествен и състав

Всяка таблетка съдържа 70 mg Alendronic acid (като 81.2 mg alendronate sodium monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки с бял до почти бял цвят, плоски, кръгли със скосени краища. От едната страна с вдлъбнато нерелефно означение "Т", а от другата страна гладки.

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

Препоръчителна доза: 1 таблетка от 70 mg веднъж седмично.

За осигуряване на подходяща абсорбция на алендроновата киселина

Tevanate™ трябва да се приема най-малко 30 минути преди първото поемане на храна, течност или друг лекарствен продукт за деня обикновена (чешмяна) вода. Прием на други течности (включително



минерална вода), храна и някои лекарствени продукти могат да редуцират абсорбцията на Tevanate™. (Виж т. 4.5).

За да се улесни достигането на Tevanate™ до стомаха, и за да се намали възможността за локално и езофагеално дразнене/нежелани лекарствени реакции (виж точка 4.4):

- Таблетка Tevanate™ трябва да се приема единствено след сутрешното ставане с пълна чаша вода (не по-малко от 200 ml);
- Таблетката не трябва да се дъвче или да се оставя да се разтопи върху езика, поради възможност за разязвяване на устата и носоглътката;
- Пациентите не трябва да лягат след взимане на таблетката до първото хранене, което трябва да бъде най-малко 30 минути след поглъщането ѝ;
- Пациентите не трябва да лягат най-малко 30 минути след приема на таблетка Tevanate™;
- Tevanate™ не трябва да се приема вечерно време или преди сутрешното ставане;

Пациентите трябва да приемат допълнително количество калций и витамин Д, ако приема чрез диетата е недостатъчен (виж точка 4.4).

Употреба на Tevanate™ при пациенти в напреднала възраст

В клиничните проучвания няма възрастово-свързана разлика в профила за ефикасност или безопасност на алендроновата киселина. Следователно не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Употреба на Tevanate™ при пациенти с бъбречни увреждания

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (GFR = креатининов клирънс по-висок от 35 ml/min). Алендронена киселина не се препоръчва при пациенти с по-тежка бъбречна недостатъчност (където GFR = креатининов клирънс под 35 ml/min), поради липса на натрупан опит.

Употреба на Tevanate™ при деца и юноши

Не е проучвана употребата на алендронена киселина при деца и юноши те не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Няма проучване за употреба на таблетки алендронена киселина 70 mg за лечение на глюкокортикоидно-индуцирана остеоопороза.

4.3. Противопоказания

Tevanate™ е противопоказан при:

- Пациенти с аномалии на хранопровода и други фактори, които забавят изпразването му, като стеноза или ахалазия;
- Невъзможност на пациента да стои в изправено или седнало положение поне 30 минути;



- Пациенти със свръхчувствителност към алендронова киселина или някое от помощните вещества;
- Хипокалциемия;
- Виж също точка 4.4.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

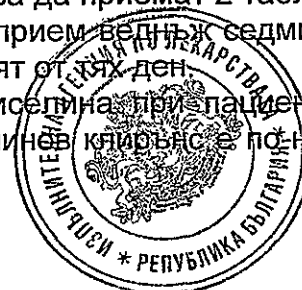
Алендронова киселина може да предизвика локално дразнене на лигавицата в горния отдел на стомашно-чревния тракт. Тъй като в този участък съществува възможност за влошаване на изброените по-долу заболявания, е необходимо по-голямо внимание при прилагане на алендронова киселина при пациенти с активни проблеми в горния отдел на гастроинтестиналния 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 гастроинтестиналния тракт освен пилоропластика (виж точка 4.3).

Езофагеални реакции (понякога тежки и налагащи хоспитализация) като езофагити, езофагеални язви и езофагеални ерозии, рядко последвани от езофагеална стеноза са докладвани при пациенти, приемащи алендронова 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 Tevanate™ и да потърсят лекарска помощ, ако се появи 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 алендронова киселина според указанията и/или продължават да приемат алендронова 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). 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.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат един прием на алендронова киселина, те трябва да вземат 1 таблетка на другата сутрин след като си спомнят. Пациентите не трябва да приемат 2 таблетки в един и същи ден, но трябва да се върнат към прием веднъж седмично, както е според първоначалната схема на избраният от тях ден. Не се препоръчва употреба на алендронова киселина при пациенти с бъбречна недостатъчност, където GFR = креатининов клирънс е по-нисък от 35 ml/min (виж точка 4.2).



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

Хипокалцемията трябва да бъде коригирана преди започване на лечението с алендронова киселина (виж точка 4.3). Други нарушения в минералния метаболизъм (като дефицит на витамин Д и хипопаратироидизъм) трябва също да бъдат напълно компенсирани. При пациенти с такива нарушения, трябва да се проследява серумния калций и да се наблюдават за симптоми на хипокалцемия 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 хипокалцемия, която понякога е била тежка и често наблюдавана при пациенти с предразположеност към напр. хипопаратироидизъм, дефицит на вит. Д, 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 остеонекроза 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 остеонекроза 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 продукти, антиациди и други перорални лекарствени продукти, възпрепятства абсорбцията на алендроновата киселина. Затова пациентите трябва да изчакат най-малко 30 минути след прием на таблетка алендронова



киселина, преди да приемат какъвто и да е друг лекарствен продукт през устата (виж точки 4.2 и 5.2).

Не се очакват други лекарствени взаимодействия с клинична значимост между алендронова киселина и различни лекарствени продукти. В клинични проучвания при пациенти, приемащи едновременно естроген (интравагинално, трансдермално или перорално) и алендронова киселина не са наблюдавани клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Въпреки, че не са провеждани проучвания за специфични взаимодействия, в клиничните проучвания алендронова киселина беше прилаган едновременно с широк спектър от най-често предписваните лекарствени продукти и не са наблюдавани клинично значими нежелани лекарствени взаимодействия.

4.6. Бременост и кърмене

Употреба на Tevanate™ 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. Прилагането на алендронова киселина през време на бременността при плъхове води до мъчително раждане, свързано с хипокалциемия (виж точка 5.3). Ето защо не се препоръчва употребата на алендронова киселина по време на бременност.

Употреба на Tevanate™ по време на кърмене

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

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Алендронова киселина не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В едногодишно проучване при жени в менопауза с остеопороза, общия алендронова киселина 10 mg/дневно (n=370) бяха сходни.

В две тригодишни проучвания на действителен, идентичен модел при жени в менопауза (алендронова киселина 10 mg: n=196 и плацебо, n=397) окончателните профили на безопасност на Tevanate™ 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 в групата от едногодишното проучване, или в $\geq 1\%$ от пациентките, лекувани с 10 mg/дневно Tevanate™. Честотата на инциденти е по-висока в сравнение с тази при пациенти, получаващи плацебо в 3-годишни проучвания:

	Едногодишно проучване		Тригодишни проучвания	
	Alendronic acid 70 mg/седмично (n=519) %	Alendronic acid 10 mg/дневно (n=370) %	Alendronic acid 10 mg/дневно (n=196) %	Плацебо (n=397) %
Стомашно-чревни НЛР				
Коремна болка	3,7	3,0	6,6	4,8
Диспепсия	2,7	2,2	3,6	3,5
Оригване	1,9	2,4	2,0	4,3
Гадене	1,9	2,4	3,6	4,0
Подуване на стомаха	1,0	1,4	1,0	0,8
Запек	0,8	1,6	3,1	1,8
Диария	0,6	0,5	3,1	1,8
Дисфагия	0,4	0,5	1,0	0,0
Газове	0,4	1,6	2,6	0,5
Гастрит	0,2	1,1	0,5	1,3
Язва	0,0	1,1	0,0	0,0
Езофагеална язва	0,0	0,0	1,5	0,0
Скелетно-мускулни НЛР				
Скелетно мускулни болки (кости, мускули, стави)	2,9	3,2	4,1	2,5
Схващане	0,2	1,1	0,1	1,0
Неврологични НЛР				
Главоболие	0,4	0,3	2,6	



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

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).

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, еписклерити.

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

* Виж точки 4.4 и 4.2.

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 алендронова киселина 10 mg/дневно, срещу приблизително 12 и 3% при тези на плацебо. Но, честотата на случаите с понижение на серумният калций до $< 8,0$ mg/dl (2.0 mmol/l) и на серумния фосфат до $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 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 лоша устна хигиена (виж точка 4.4).



4.9. Предозиране

След перорално предозиране с алендронова 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 алендронова 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

Активната съставка е бифосфонат, който инхибира остеокластната костна резорбция без директно да повлиява костното формиране. Предклиничните проучвания показват преференциална локализация на алендроновата киселина в местата на активна резорбция. Активността на остеокластите се инхибира, но не се засяга тяхното възобновяване или прикрепване. Образуваното костно вещество по време на лечение с алендронова киселина е с нормално качество.

Лечение на остеопороза след менопауза

Остеопорозата се определя като BMD (bone mineral density) на гръбначния стълб или бедрото 2,5 SD под средната стойност на нормално млада популация или като предшествващи фрактури, независимо от BMD.

Терапевтичната еквивалентност на алендронова киселина 70 mg (n=519) и алендронова киселина 10 mg дневно (n=370) беше демонстрирана в едногодишно мултицентрово проучване при жени с остеопороза вследствие на настъпила менопауза. Средното увеличение на костната плътност в лумбалната част на гръбначния стълб в сравнение с изходните нива на първата година беше 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) в групата пациентки, приемащи 70 mg алендронова киселина веднъж седмично и 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) в групата пациентки приемащи алендронова киселина 10 mg/дневно. Средното BMD увеличение беше 2,3% и 2,9% на бедрената шийка и 2,9% и 3,1% на цялото бедро при пациентките, приемащи 70 mg/ веднъж седмично и респективно 10 mg/дневно. Двете терапевтични групи показаха сходни резултати и по отношение на увеличаване на костната плътност (BMD увеличението) на други места от скелета.



Ефектите на алендронова киселина върху костната маса и разпространението на фрактурите при жени в менопауза са проучени в 2 първоначални изследвания за ефикасността на сходен модел (n=944), както и в Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

В първоначални проучвания за ефикасност, средното BMD увеличение с алендронова киселина 10 mg/дневно свързан с прием на плацебо в продължение на 3 години беше 8,8%, 5,9% и 7,8 % в гръбначния стълб, бедрената шийка и трохантера респективно. Общата BMD на тялото също беше значително повишена. Наблюдавана беше 48% редуция (алендронова киселина 3,2% срещу плацебо 6,2%) на пропорциите при пациенти, лекувани с алендронова киселина преживяващи 1 или повече вертебрални фрактури в сравнение с тези лекувани с плацебо. В двугодишно продължение на проучванията BMD на гръбначния стълб и трохантера продължи да се увеличава и BMD на бедрената шийка и общата BMD беше запазена.

FIT включва 2 плацебо контролирани проучвания с алендронова киселина дневно (5 mg дневно в продължение на 2 години и 10 mg дневно в продължение или на 1 или 2 години допълнително):

- FIT 1: тригодишно проучване на 2 027 пациенти, които при включване в проучването вече са имали най-малко 1 изходна вертебрална фрактура. В това проучване е установено, че алендронова киселина дневно редуцира разпространението на ≥ 1 нови вертебрални фрактури с 47% (алендронова киселина 7,9% срещу плацебо 15,0%). В допълнение, беше установена статистически значителна редуция в разпространението на бедрените фрактури (1,1% срещу 2,2%, редуция от 51%).
- FIT 2: четиригодишно проучване на 4 432 пациенти с ниска костна маса, но без изходни вертебрални фрактури. В това проучване беше наблюдавана значителна разлика в анализа на подгрупата на жени с остеопороза (37% на общата популация, което кореспондира с по-горното определение на остеопороза) в разпространението на бедрените структури (алендронова киселина 1,0% срещу плацебо 2,2%, редуция 56%) и редуцира разпространението на ≥ 1 вертебрални фрактури (2,9% срещу 5,8%, редуция 50%).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В сравнение с интравенозна референтна доза, средната перорална бионаличност на алендронова киселина при жени е 0,64% за дози вариращи от 5 до 70 mg приети сутрин, след нощно гладуване и 2 часа преди закуска. Бионаличността е понижена също така до очакваните 0,46% и 0,39%, когато алендронова киселина е приложена 1 час или 1/2 час преди закуска. В проучване за остеопорозата, алендронова киселина е ефективна приложена най-малко 30 минути преди първото хранене или изпиване на първото количество течност за деня.

Бионаличността беше незначителна, когато алендронова киселина е приложен с или до 2 часа след закуска. Едновременното приложение на алендронова киселина с кафе или портокалов сок редуцира бионаличността с приблизително 60%.

При здрави хора, перорален прием на преднизон (20 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни) не дава значителна клинична промяна в



пероралната бионаличност на алендроновата киселина (основното увеличение е в диапазон от 20% до 40%).

Разпределение

Изследвания при плъхове показват, че алендроновата киселина се разпределя временно в меките тъкани при интравенозно приложение от 1 mg/kg телесна маса, но след това бързо се преразпределя в костите или се екскретира в урината. Средният равновесен (steady-state) обем на разпределение, изключвайки костите, е поне 28 литра при хора. Плазмената концентрация на алендроновата киселина след терапевтична перорална доза е твърде ниска за аналитично отчитане (< 5 ng/ml). Протеиновото свързване в човешката плазма е приблизително 78%.

Биотрансформация

Няма доказателство за метаболизирането на алендроновата киселина при животни и хора.

Елиминиране

След еднократна интравенозна доза на [¹⁴C] алендроновата киселина, приблизително 50% от радиоактивността се екскретира в урината в рамките на 72 часа и малко или никаква радиоактивност не е открита във фекалиите. След еднократна интравенозна доза на 10 mg алендроновата киселина, бъбречния клирънс на алендроновата киселина беше 71 ml/минута, а общия клирънс не надвишава 200 ml/минута. Плазмената концентрация се понижава с повече от 95% в рамките на 6 часа след интравенозно приложение. Елиминационният полуживот при хора е над 10 години, което рефлектира върху освобождаването на алендроновата киселина от човешкото тяло. Алендроновата киселина не се екскретира чрез бъбречната транспортна система за киселини или основи при плъхове, и следователно не се очаква да попречи на екскрецията на други лекарствени продукти при хора чрез този механизъм.

Характеристика на пациентите

Предклиничните проучвания показват, че количеството алендроновата киселина, което не се е отложило в костите, бързо се екскретира в урината. Няма данни за пренасищане на костното вещество с алендроновата киселина след многократно приложение на кумулативни интравенозни дози до 35 mg/kg т.м. при животни. Въпреки, че няма клинична информация, е много 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).

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 алендренова киселина по време на бременност е свързано с проблемно и мъчително раждане на фетуса, което се свързва с хипокалциемия. Във фетуса на плъхове, на които са прилагани високи дози алендренова киселина се наблюдава увеличаване на случаите на непълно вкостяване. Няма наблюдения при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

30 месеца (2,5 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

Алуминиево/ алуминиеви блистери.
Опаковки по 4, 8 (2 x 4) и 12 (3 x 4) и 40 (10 x 4) таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Инструкция за употреба

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.,
5 Basel Street,
P.O.Box 3190
IL - 49131 Petach Tikva
Israel



8. **Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

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

10. **Дата на последна редакция на текста**

Декември 2006

