

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEVANAT 70 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acid alendronic 70 mg, sub formă de alendronat sodic monohidrat 81,2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, cu margini rotunjite, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate pe o față cu simbolul "T".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la femei în post-menopauză.

Acidul alendronic reduce riscul de fracturi de șold sau ale coloanei vertebrale.

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă administrarea unui comprimat de 70 mg o dată pe săptămână.

Nu a fost stabilită durată optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acidului alendronic pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Pentru a permite absorbția corespunzătoare a alendronatului:

Acidul alendronic trebuie administrat cu cel puțin 30 de minute înainte de prima masă a zilei, înainte de a bea lichide sau de a lua alte medicamente, cu un pahar plin cu apă plată.

Alte băuturi (inclusiv apa minerală), alimente sau unele medicamente reduc absorbția acidului alendronic (vezi pct. 4.5.)

Pentru a facilita distribuția către stomac și ca urmare, reducerea riscului de apariție a unor iritații locale și esofagiene/evenimente adverse (vezi pct. 4.4):

- Acidul alendronic se va administra numai prin înghițire, dimineața, numai pe stomacul gol, cu un pahar plin cu apă plată (cel puțin 200 ml).
- Pacientele nu vor mesteca sau dizolva în gură comprimatele deoarece există riscul de apariție a ulcerărilor orofaringiene

- Pacientele nu vor sta în poziție culcat până vor lua prima masă a zilei, care va trebui să fie la cel puțin o jumătate de oră de la administrarea comprimatului.
- Pacientele nu vor sta în poziție culcat cel puțin 30 de minute după administrarea de acid alendronic.
- Acidul alendronic nu va fi administrat înainte de culcare sau înainte de a se ridica din pat dimineața.

Se recomandă administrarea de suplimente de calciu și vitamina D pacienților cu un aport alimentar insuficient (vezi pct. 4.4.)

Administrarea la vârstnici

În studiile clinice nu s-a constatat diferențierea eficacității și a siguranței acidului alendronic în funcție de vârstă. De aceea, nu este necesară reducerea dozelor la vârstnici.

Administrarea în insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu clearance-ul creatininei > 35 ml/min.

Datorită lipsei de experiență clinică, acidul alendronic nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală, la care clearance-ul creatininei este < 35ml/min.

Administrarea la copii și adolescenți

Datorită datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate, acidul alendronic nu este recomandat să se administreze la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în afecțiuni asociate cu osteoporoza pediatrică (vezi pct. 5.1)

Nu a fost studiată eficacitatea acidului alendronic 70 mg în tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acid alendronic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
 - Anomalii ale esofagului sau alți factori care întârzie evacuarea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia;
 - Incapacitatea de a sta în picioare sau așezat pe scaun pentru minim 30 de minute;
 - Hipocalcemie.
- Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni la nivelul tractului digestiv superior

Acidul alendronic poate produce iritația locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Datorită potențialului de agravare a unor boli preexistente, acidul alendronic va fi administrat cu prudență la pacienți cu afecțiuni ale tractului gastro-intestinal superior cum sunt disfagia, afecțiuni ale esofagului, gastrită, duodenită, ulcere sau în cazul celor cu antecedente recente (în ultimul an) de afecțiuni gastro-intestinale majore cum sunt ulcerul peptic, hemoragiile gastro-intestinale sau intervențiile chirurgicale la nivelul tractului gastro-intestinal superior, altele decât piloroplastia (vezi pct. 4.3).). La pacienții la care s-a stabilit diagnosticul esofag Barrett, medicii curanți trebuie să ia în considerare beneficiile și riscurile potențiale ale administrării alendronatului, pentru fiecare caz în parte.

La pacienții tratați cu acid alendronic au fost raportate reacții adverse la nivelul esofagului (uneori severe și care au necesitat spitalizare), cum sunt esofagită, ulcer esofagian și eroziuni esofagiene, care, rareori, au fost urmate de stricturi esofagiene. În consecință, medicul trebuie informat despre orice semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar pacienții trebuie instruiți să întrerupă imediat tratamentul cu acid alendronic și să solicite consult medical, în cazul apariției oricărui simptom de iritație esofagiană, cum sunt disfagie, durere la deglutiție, durere retrosternală sau arsuri retrosternale nou apărute ori agravate.

Riscul de apariție a reacțiilor adverse severe esofagiene este mult mai mare la pacientele care nu urmează corect indicațiile de administrare și/sau continuă administrarea chiar și după apariția simptomelor sugestive de iritație esofagiană. Este foarte important ca pacientelor să li se ofere toate informațiile despre doze și modul corect de administrare, iar aceste informații să fie înțelese (vezi pct. 4.2). Pacientele vor fi informate că nerespectarea acestor instrucțiuni de administrare poate crește riscul apariției reacțiilor adverse esofagiene.

Deși în studiile clinice nu a fost observat un risc crescut, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de ulcer gastro-duodenal, unele severe și cu complicații.

Osteonecroza maxilară

Osteonecroza de mandibulă, în general asociată cu o extracție dentară și/sau cu infecție locală (inclusiv osteomielită) a fost raportată la pacienții cu cancer, care primesc tratament incluzând în principal administrarea intravenoasă de bifosfonați. Mulți dintre acești pacienți au fost tratați concomitent cu chimioterapice și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost raportată și la pacienți cu osteoporoză tratați cu bifosfonați administrați oral.

Evaluarea riscului individual de dezvoltare a osteonecrozei maxilarului trebuie să cuprindă următorii factori:

- Intensitatea acțiunii bifosfonatului (cea mai mare pentru acidul zoledronic), calea de administrare (vezi paragraful de mai sus) și doza cumulativă;
- Tipul de cancer, tipul de chimioterapie, radioterapie, asocierea corticoterapiei și fumatul;
- Istoricul de patologii dentare, igiena orală, patologia periodontală și proceduri sau lucrări dentare invazive sau deficitare.

Trebuie avută în vedere o examinare a danturii, asociată cu măsuri de prevenție stomatologică, înainte de tratamentul cu bifosfonați la pacienții cu status dentar deficitar.

Dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite procedurile stomatologice invazive în timpul tratamentului. La pacienții la care osteonecroza maxilarului apare în timpul tratamentului cu bifosfonați, o intervenție chirurgicală dentară poate exacerba această situație. Pentru pacienții care necesită proceduri stomatologice, nu sunt disponibile informații care să sugereze că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză a maxilarului.

Evaluarea clinică a medicului curant ar trebui să ghideze planul terapeutic pentru fiecare pacient, în funcție de raportul individual beneficiu/risc.

În cursul tratamentului cu bifosfonați toți pacienții trebuie încurajați să mențină o igienă orală bună, să se prezinte periodic pentru controale stomatologice și să raporteze orice simptom precum: mobilitate dentară, durere dentară sau apariția de umflături în zona maxilarului.

Dureri musculare, osoase și articulare

La pacienții tratați cu bifosfonați au fost raportate după punerea pe piață dureri musculare, dureri articulare și osoase, dar acestea au fost rareori severe sau invalidante (vezi pct. 4.8). Intervalul de timp scurs de la începerea tratamentului până la apariția simptomelor a variat de la 1 zi la câteva luni. În cele mai frecvente cazuri aceste simptome au dispărut la întreruperea tratamentului. Doar o parte dintre pacienți au remarcat reapariția simptomelor la reinițierea tratamentului cu același tip de bifosfonat sau cu un altul.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat și femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a

acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

În perioada de după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de reacții cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens Johnson și necroliză toxică epidermică.

Pacientele trebuie instruite ca în cazul omiterii unei doze de alendronat cu administrare o dată pe săptămână, acestea ar trebui să ia un comprimat în dimineața după ce și-au amintit. Ele nu trebuie să ia două comprimate în aceeași zi, dar trebuie să revină la administrarea o dată pe săptămână, așa cum fusese inițial programată, în ziua aleasă.

Insuficiență renală

Administrarea acidului alendronic nu este recomandată la pacientele cu insuficiență renală și RFG <35 ml/min (vezi pct. 4.2).

Trebuie să se țină cont de cauzele care au determinat osteoporoza, dacă acestea sunt altele decât deficiența estrogenică sau îmbătrânirea.

Hipocalcemia

Hipocalcemia trebuie corectată înaintea inițierii terapiei cu acid alendronic (vezi pct. 4.3). Alte tulburări care afectează metabolismul mineralelor (cum sunt hipovitamina D și hipoparatiroidismul) trebuie, de asemenea, obligatoriu tratate. La pacientele aflate în aceste situații, calcemia și simptomele hipocalcemiei vor fi atent monitorizate în timpul tratamentului cu alendronat.

Datorită efectului pozitiv al acidului alendronic de creștere a mineralizării osoase, în timpul tratamentului cu alendronat pot să apară scăderi ale calcemiei și fosfatemiei. Acestea sunt, de obicei, ușoare și asimptomatice. Totuși, au fost raportate rar cazuri de hipocalcemie simptomatică, ocazional severe și care apar mai ales la pacientele cu predispoziție (de exemplu, hipoparatiroidism, deficit de vitamina D sau malabsorbție a calciului).

Asigurarea unui aport adecvat de calciu și vitamina D este deosebit de important la pacientele care urmează un tratament cu glucocorticoizi.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asocierie cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Excipient

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea în același timp de alimente sau băuturi (incluzând apa minerală) sau administrarea concomitentă de suplimente de calciu, antiacide ori alte medicamente cu administrare orală, poate interfera cu absorbția acidului alendronic. Ca urmare, pacientele trebuie să aștepte minim o jumătate de oră de la administrarea acidului alendronic, înainte de a lua alte medicamente pe cale orală. (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Nu se anticipează alte interacțiuni cu alte medicamente, cu semnificație clinică. Un număr de paciente au fost tratate concomitent cu estrogeni (pe cale orală, intravaginală sau transdermică) în timp ce urmau tratament cu acid alendronic. Nu au fost identificate reacții adverse atribuite utilizării celor două terapii concomitente .

Deoarece folosirea de antiinflamatoare non-steroidiene poate cauza iritație gastro-intestinală, asocierea acestora cu alendronat trebuie făcută cu precauție.

Deși nu au fost realizate studii specifice asupra interacțiunilor, în cadrul studiilor clinice, acidul alendronic a fost administrat concomitent cu alte medicamente prescrise frecvent, fără să se semnaleze interacțiuni adverse, cu semnificație clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Alendronatul nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Nu există date adecvate referitoare la administrarea acidului alendronic la gravide. La animale, studiile nu au evidențiat efecte nocive directe care să afecteze sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală sau dezvoltarea post-natală. La șobolan, acidul alendronic administrat în timpul sarcinii a determinat distocie, datorată hipocalcemiei (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul alendronic este excretat în laptele matern uman. În consecință, alendronatul nu va fi administrat femeilor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Având în vedere unele posibile reacții adverse ale acidului alendronic care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau a folosi utilaje, este recomandat ca pacienții să evalueze întâi tolerabilitatea la tratament și apoi să ia o decizie în acest sens. Răspunsul individual la TEVANAT poate varia. (vezi pct. 4.8)

4.8 Reacții adverse

Într-un studiu de un an la femei în post-menopauză cu osteoporoză, profilurile generale de siguranță ale alendronatului cu administrare o dată pe săptămână, 70 mg (n = 519) și alendronat 10 mg / zi (n = 370) au fost similare.

În două studii de trei ani cu design aparent identic, la femei în post-menopauză (alendronat 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), profilurile generale de siguranță ale alendronat 10 mg / zi și placebo au fost similare.

Reacții adverse raportate de investigatori ca fiind posibil, probabil sau sigur legate de medicament sunt prezentate mai jos dacă au apărut la $\geq 1\%$ în fiecare grup de tratament, în cadrul studiului de un an, sau la $\geq 1\%$ dintre pacienții tratați cu alendronat 10 mg / zi și la o incidență mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo în cadrul studiilor de trei ani:

	Studiu de un an		Studiu de trei ani	
	Alendronat cu administrare o dată pe săptămână 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/zi (n=370) %	Alendronat 10 mg/zi (n=196) %	Placebo (n=397) %
Tulburări gastro-intestinale				

• Durere abdominală	3,7	3,0	6,6	4,8
• Dispepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
• Regurgitare de acid	1,9	2,4	2,0	4,3
• Greață	1,9	2,4	3,6	4,0
• Distensie abdominală	1,0	1,4	1,0	0,8
• Constipație	0,8	1,6	3,1	1,8
• Diaree	0,6	0,5	3,1	1,8
• Disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
• Flatulență	0,4	1,6	2,6	0,5
• Gastrită	0,2	1,1	0,5	1,3
• Ulcer gastric	0,0	1,1	0,0	0,0
• Ulcer esofagian	0,0	0,0	1,5	0,0
Tulburări musculoscheletice				
• Dureri musculoscheletice (oase, mușchi sau articulații)	2,9	3,2	4,1	2,5
• Crampe musculare	0,2	1,1	0,0	1,0
Tulburări neurologice				
• Cefalee	0,4	0,3	2,6	1,5

Au fost raportate următoarele reacții adverse atât din studiile clinice cât și după punerea pe piață a medicamentului:

Frecvențele sunt clasificate astfel:

foarte frecvente ($\geq 1/10$)

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

foarte rare ($< 1/10000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	Rare: reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	Rare: hipocalcemie simptomatică, mai ales în cazul existenței unor condiții favorizante §
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	Frecvente: cefalee, amețeală† Mai puțin frecvente: disgeuzia†
<u>Tulburări oculare</u>	Mai puțin frecvente: inflamație oculară (uveită, sclerită, episclerită)
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>	Frecvente: vertij†
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	Frecvente: durere abdominală, dispepsie, constipație, diaree, flatulență, ulcer esofagian*, disfagie*, distensie abdominală, regurgitații acide Mai puțin frecvente: greață, vărsătură, gastrită, esofagită*, eroziuni esofagiene*, melenă† Rare: strictură esofagiană*, ulcerații orofaringiene*, perforații, ulcerații și sângerări ale tractului digestiv superior§
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	Frecvente: alopecie†, prurit† Mai puțin frecvente: erupție cutanată, eritem Rare: erupție cutanată asociată cu fotosensibilitate, reacții cutanate severe care includ sindrom Stevens- Johnson și necroliză epidermică toxică‡

<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	Foarte frecvente: dureri musculoscheletice, uneori severe ^{†§} (osoase, musculare sau ale articulațiilor) Frecvente: umflarea articulațiilor [†] Rare: osteonecroza mandibulei ^{‡§} , fracturi de femur atipice la nivel subtrohanteric și diafizal (reacție adversă de clasă) [⊥] . <i>Foarte rare</i> : osteonecroză a canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	Frecvente: astenie [†] , edem periferic [†] Mai puțin frecvente: simptome trecătoare ca în reacție de fază acută (mialgie, stare generală de rău și rar febră), mai ales la inițierea tratamentului [†] .
<p>§ vezi pct 4.4 [†] frecvență în studiile clinice, a fost similară în cele două grupuri: medicament și placebo * vezi pct. 4.2 și 4.4 [‡] Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența de rare a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante [⊥] identificate în experiența de după punerea pe piață.</p>	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
str. Aviator Major Ștefan Sănătescu nr.48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul consecutiv administrării orale poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie și reacții adverse gastro-intestinale cum sunt disconfort gastric, arsuri retrosternale, esofagită, gastrită sau ulcer. Nu există informații specifice privind tratamentul supradozajului cu alendronat. Se recomandă consumul de lapte sau antiacide pentru a fixa acidul alendronic. Datorită riscului de iritație esofagiană, nu se recomandă inducerea vărsăturii și pacientul trebuie menținut în poziție verticală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA04

Substanța activă este un bifosfonat ce inhibă resorbția osoasă mediată de osteoclaste, fără a interveni direct în formarea osoasă. Studiile preclinice au demonstrat localizarea preferențială a acidului alendronic pe situs-urile resorbției active. Activitatea osteoclastelor este inhibată, formarea sau legarea lor nu este afectată. Oasele formate în timpul tratamentului cu acid alendronic au o structură normală.

Tratamentul osteoporozei post-menopauzale

Echivalența terapeutică dintre acidul alendronic 70 mg pe săptămână (n=519) și acidul alendronic 10 mg pe zi (n=370) a fost demonstrată printr-un studiu multicentric de 1 an, efectuat pe femei în postmenopauză, cu osteoporoză.

Creșterea densității minerale osoase (DMO) la nivel lombar a fost de 5,1% la grupul tratat cu acid alendronic 70 mg o dată pe săptămână și de 5,4% la grupul tratat cu acid alendronic 10 mg pe zi.

Creșterea DMO la nivelul capului femural a fost de 2,3% și respectiv 2,9%, iar la nivelul șoldului de 2,9% și respectiv 3,1%. Creșterea DMO la nivelul altor oase ale scheletului a fost similară pentru ambele grupuri.

Efectele acidului alendronic asupra masei osoase și incidenței fracturilor la femeile în postmenopauză au fost studiate în două studii de eficacitate identice (n=994) și într-un studiu asupra intervenției în caz de fracturi (n= 6459).

În studiile de eficacitate, creșterea medie a DMO după 3 ani, la pacientele tratate cu 10 mg acid alendronic pe zi în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 8,8%, 5,9% și 7,8% la nivelul coloanei vertebrale, capului femural și, respectiv, trohanterului. Creșterea DMO la nivelul întregului corp a fost semnificativă. S-a înregistrat o reducere cu 48% a cazurilor de fracturi vertebrale la pacienții tratați cu acid alendronic față de grupul la care s-a administrat placebo (3,2% față de 6,2%). În perioada de doi ani ce a urmat acestor studii s-a observat continuarea creșterii DMO la nivelul coloanei vertebrale și trohanterului, precum și menținerea valorilor acesteia la nivelul capului femural și a corpului ca întreg.

Experimentele asupra intervenției în caz de fracturi au constatat în 2 studii placebo-controlate, administrând acid alendronic zilnic (5 mg pe zi timp de 2 ani și 10 mg pe zi pentru încă unul sau doi ani).

Studiul 1: durata 3 ani, efectuat pe 2027 pacienți care suferiseră cel puțin o fractură vertebrală.

În acest studiu, incidența fracturilor de coloană în număr mai mare sau egal cu 1, a scăzut cu 47% (acid alendronic 7,9% față de placebo 15%). Suplimentar, o reducere statistică semnificativă s-a înregistrat în cazul incidenței fracturilor de șold (1,1% față de 2,2%, reducere de 51%).

Studiul 2: durata 4 ani, efectuat pe 4432 pacienți cu masă osoasă redusă, dar fără fracturi vertebrale în antecedente.

În acest studiu, o diferență semnificativă a fost observată în analiza subgrupului femeilor cu osteoporoză, referitoare la incidența fracturilor de șold (acid alendronic 1% față de placebo 2,2%, reducere de 56%) și incidența fracturilor de coloană într-un număr mai mare sau egal cu 1 (2,9% față de 5,8%, reducere 50%).

Copii și adolescenți:

Administrarea acidului alendronic a fost studiată la un număr mic de pacienți cu osteogeneză imperfectă, cu vârsta sub 18 ani. Rezultatele studiului sunt insuficiente pentru a recomanda administrarea alendronatului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani care prezintă osteogeneză imperfectă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Calculată în comparație cu doza de referință i.v., biodisponibilitatea orală a acidului alendronic la femei este de 64% pentru doze cuprinse între 5 și 70 mg, administrate imediat după trezire (fără să fi mâncat în timpul nopții) și înainte cu două ore de micul dejun. Dacă administrarea se face cu ½-1 oră înaintea micului dejun, biodisponibilitatea scade până la aproximativ 0,39-0,46%. În studiile pentru osteoporoză, acidul alendronic a fost eficient atunci când a fost administrat cu cel puțin 30 de minute înainte de prima masă sau băutură a zilei. Biodisponibilitatea este neglijabilă în cazul administrării în timpul micului dejun sau la mai puțin de 2 ore de la acesta. Cafeaua și sucul de portocale scad biodisponibilitatea acidului alendronic cu aproximativ 60%. La subiecții sănătoși, administrarea orală a 20 mg prednison de 3 ori pe zi, timp de 5 zile, nu a influențat semnificativ biodisponibilitatea orală a acidului alendronic (creștere medie de la 20% la 44%).

Distribuție

Studiile la șobolani au arătat că acidul alendronic se distribuie inițial în țesuturile moi după o doză de 1 mg/kg administrată i.v., apoi se redistribuie rapid în oase sau este eliminat în urină.

La om, volumul de distribuție, în afara țesutului osos, este de minim 28 litri.

Concentrațiile plasmatice de substanță activă determinate după administrarea orală a unei doze terapeutice au fost sub limita de detecție (<5 ng/ml). Procentul de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 78%.

Metabolizare

Nu se cunosc metaboliți ai acidului alendronic la animale sau la om.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze unice, aproximativ 50% din acidul alendronic marcat ¹⁴C s-a excretat în urină într-un interval de 72 de ore iar în fecale, radioactivitatea nu s-a regăsit deloc sau doar în cantități mici. Clearance-ul renal după o doză unică i.v. de 10 mg a fost de 71ml/minut, iar clearance-ul sistemic nu a depășit 200 ml/min. După 6 ore de la administrarea i.v, concentrația plasmatică scade cu aproximativ 95%. Se estimează că timpul de înjumătățire al acidului alendronic prin eliminarea osoasă este de aproximativ 10 ani.

La șobolan, acidul alendronic nu se excretă prin mecanismele active de transport la nivel renal (acide sau baze) și de aceea se presupune că, la om, nu interferă cu eliminarea altor medicamente prin aceste mecanisme.

Grupuri speciale de pacienți

Studiile preclinice au arătat că dacă medicamentul nu se depune în oase, se elimină rapid prin urină. La animale nu s-a evidențiat saturarea osoasă după administrarea i.v. de doze repetate, cumulative de 35 mg/kg.

Deși nu există date clinice disponibile, se presupune că similar cu rezultatele obținute la animal, eliminarea renală a acidului alendronic este redusă la pacienții cu insuficiență renală.

De aceea este posibilă o mai mare acumulare a acidului alendronic în oase la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat vreun risc special la om așa cum rezultă din studiile convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen.

Studiile la șobolan au arătat că tratamentul cu alendronat în timpul gestației este asociat cu distocie, afectare a parturii, în relație cu hipocalcemia.

La fetele femelelor de șobolan, cărora li s-au administrat doze mari de acid alendronic în timpul gestației, s-a demonstrat o incidență crescută a osificării incomplete. La om, relevanța acestor constatări nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister PVC-Al-OPA/Al a câte 4 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache, Nr. 11-13
Corp C1, Parter, Biroul P30, Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13703/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Decembrie 2006
Reînnoire – Februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .