

Trabecan

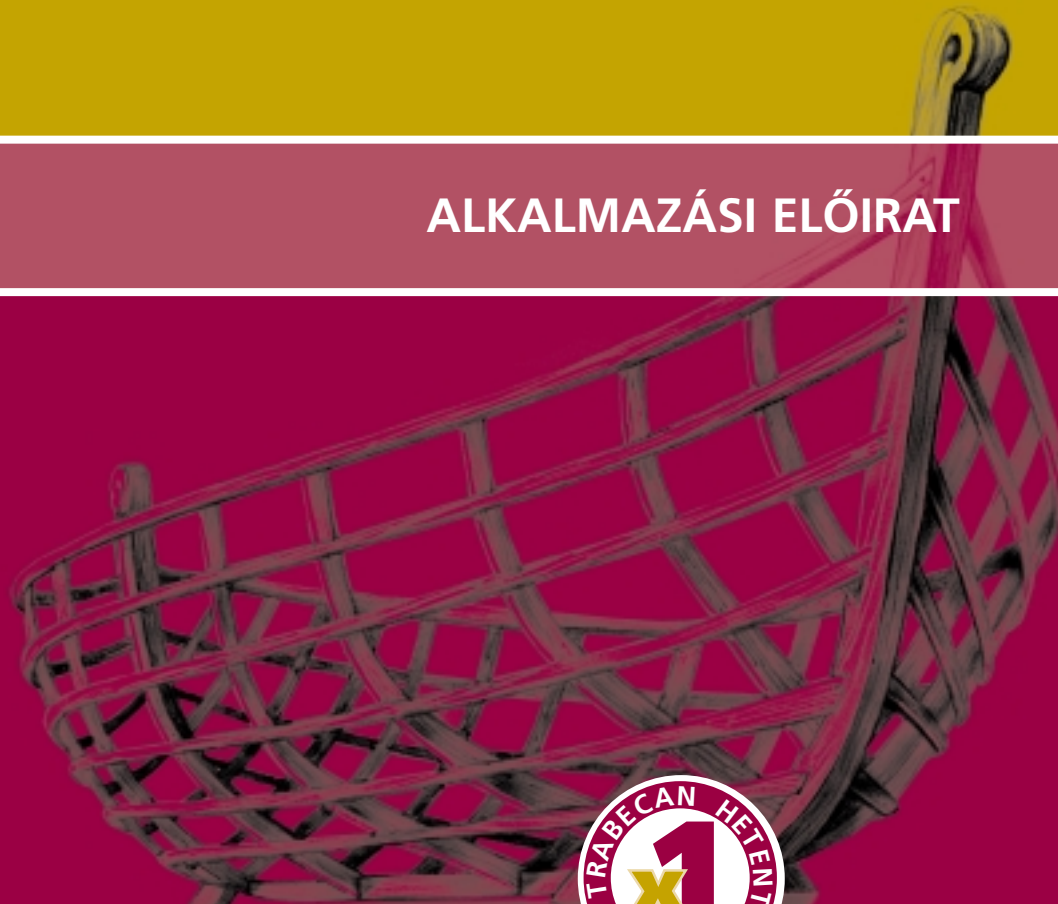
70 mg 4x
tabletta

alendronát

www.teva.hu

AZ ERŐS ÉS RUGALMAS CSONTOKÉRT

ALKALMAZÁSI ELŐIRAT



TEVA
Magyarország

OGYI-T-9997/01-02.
Alkalmazási előírás 1322/40/2005

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

TRABECAN 70 MG TABLETTA

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

70,0 mg alendronsav (81,2 mg nátrium-alendronát-monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6. 1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta: fehér vagy csaknem fehér, lapos, metszett élű kerek tabletták egyik oldalukon mélynyomású „T” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Posztmenopauzás osteoporosis kezelése. Az alendronát csökkenti a csigolyatörések és a csípőtáji csonttörések kockázatát. Osteoporosisban szenvedő férfiak kezelésére, a csigolya- és csípőtáji törések kockázatának csökkentésére.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A javasolt adag 1 tablettát (1 x 70 mg alendronát) hetente egyszer.

A hatóanyag megfelelő felszívódása érdekében:
A Trabecan tablettát éhgyomorra, legalább 30 perccel a reggeli étkezés vagy gyógyszerbevétel időpontja előtt, kizárólag ivóvízzel kell lenyelni. Az üdítőként fogyasztott folyadékok (a széndioxid tartalmú ásványvizet is beleértve) valószínűleg csökkentik az alendronát felszívódását (lásd a 4.5 pontban).



A következők szem előtt tartása elősegíti a tableta gyomorba juttatását és csökkenti a lokális mellékhatások – többek között a nyelőcső-irritáció – kockázatát (lásd a 4.4 pontban):

- Az alendronát tablettát kizárólag a reggeli felkelés után, egy teljes pohár (legalább 200 ml) ivóvízzel szabad bevenni.
- Az alendronát tablettát egészben kell lenyelni – a szájüregi és a garatnyálkahártya kifeléelyesedésének veszélye miatt nem szabad összerágni.
- Az alendronát tableta bevétele után legalább 30 perccel következhet a napi első étkezés (reggeli), csak ennek elfogyasztása után szabad lepihenni.
- Az alendronát tableta bevétele után legalább fél óráig nem szabad lepihenni (álló vagy ülő helyzetben kell maradni).
- Az alendronát tablettát nem szabad az esti lefekvéskor vagy a reggeli felkelés előtt bevenni.

Abban az esetben, ha a beteg étrendje nem biztosítja a szükséges mennyiség bevitelét, az alendronáton kívül kalciumot és D-vitamint is adni kell (lásd a 4.4 pontban).

Időskorúak kezelése

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek életkorfüggő különbségeket az alendronát biztonságosságában vagy hatékonyságában. Ezt szem előtt tartva időskorúak kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását.

Beszűkült veseműködésű betegek kezelése

Ha a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) meghaladja a 35 ml/perc értéket, nem szükséges csökkenteni az adagot. Elegendő tapasztalat híján az alendronátot nem javasolt súlyos veseelégtelenségben (GFR <35 ml/perc) alkalmazni.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

Az alendronát hatásait gyermekeken nem vizsgálták, ezért ebben a korcsoportban nem alkalmazható. Glukokortikoid-okozta osteoporosisban sem tanulmányozták a 70 mg-os alendronát tableta hatásait.

4.3 Ellenjavallatok

- Alendronáttal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Nyelőcső-rendellenességek és egyéb, a nyelőcső-passzázst lassító tényezők (pl. strictura vagy achalasia oesophagei).

- Legalább 30 percig ülő vagy álló helyzetben tartózkodást kizáró állapotok.
- Hipokalcémia.
- Lásd még a 4. 4 pontban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az alendronát – más biszfoszfonátokhoz hasonlóan – irritálhatja a tápcsatorna felső szakaszának nyálkahártyáját. Az alapbetegség súlyosbodásának veszélye miatt körültekintően kell alkalmazni az alendronátot a tápcsatorna felső szakaszának aktív kórfolyamataiban, többek között dysphagiában, nyelőcső-betegségekben, gastritisben és duodenitisben, valamint fekélyképződés esetén, továbbá, ha a közelmúltban (a megelőző egy éves időszakban) jelentős tápcsatorna-betegség (pl. peptikus fekély, tápcsatornavérzés) zajlott, vagy ha (a pylorus-plasticát leszámítva) műtétet végeztek a tápcsatorna felső szakaszán.

Alendronáttal kezelt betegeken oesophagitis, nyelőcső-fekély, ill. -eroziók kialakulását észlelték. Ezek az elváltozások olykor súlyosak voltak és kórházi kezelést tettek szükségessé, ill. esetenként nyelőcsőszűkületet okoztak. Ennek megfelelően, az alendronát kezelés ideje alatt éberen figyelni kell az esetleges nyelőcső-károsodás jeleire. Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy forduljanak orvoshoz, ha a nyelés nehezítetté vagy fájdalmassá válik, fájdalom jelentkezik a szegycsont mögött, ill. korábban nem észlelt vagy súlyosbódó gyomorégés jelentkezik.

Az alendronát bevitelére vonatkozó útmutatások figyelmen kívül hagyása esetén, vagy ha a nyelőcső-irritáció megnyilvánulásainak jelentkezése után is folytatják a tableta szedését, fokozott az oesophageális mellékhatások kockázata. Rendkívül fontos, hogy a betegek teljes terjedelmében elolvassák és megértsék a tableta adagolásával kapcsolatos tájékoztatást (lásd a 4.2 pontban). Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy ezen útmutatások figyelmen kívül hagyása esetén nagyobb a nyelőcső-károsodás veszélye.

Bár a nagyszabású klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy az alendronát fokozná a gyomor- vagy nyombélfekély kialakulásának kockázatát, (a készítmény forgalomba hozatalát követő mellékhatás-monitorozás tapasztalatai szerint) ezek az elváltozások olykor súlyos, ill. szövődményes formában jelent-

kezhetnek. Nem zárható ki a lehetőség, hogy a gyomorfekély- vagy nyombélfekély-képződést az alendronát-kezelés idézte elő.

Javasolni kell a betegeknek, hogy ha eszükbe jut, hogy megfeledeztek a Trabecan 70 mg tabletta beviteléről, akkor másnap reggel vegyék be a készítményt.

Ne vegyenek be két tablettát ugyanazon a napon.

Egyszerűen folytassák a kezelést az eredeti adagolási rend szerint, vagyis hetente mindig ugyanazon a (gyógyszer bevitelére eredetileg kijelölt) napon vegyék be a tablettát.

Súlyos veseelégtelenségben (GFR <35 ml/perc) nem ajánlatos alendronátot adni (lásd a 4. 2 pontban).

A kezelés elkezdése előtt az ösztrogén-hiányon és az öregedésen kívül az osteoporosis egyéb lehetséges okait is számításba kell venni.

Az alendronát-kezelés elkezdése előtt meg kell szüntetni a hipokalcémiát (lásd a 4. 3 pontban). Az ásványianyagcsere egyéb zavarainak (pl. a D-vitamin hiány) hatékony kezeléséről is gondoskodni kell. Az alendronát csontsűrűséget növelő hatása miatt a kezelés ideje alatt csekély (panaszokat és tüneteket nem okozó) mértékben csökkenhet a szérum kalcium- és foszfátszintje. Glukokortikoidokkal kezelt betegekben ez különösen nagy mértékű lehet, ugyanis ezek a hormonok csökkentik a kalcium felszívódását. Emiatt rendkívül fontos, hogy a glukokortikoidokkal is kezelt, alendronátot szedő betegek elegendő mennyiségben kapjanak kalciumot és D-vitamint.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az egyidejűleg elfogyasztott étel és üdítőitalok (az ásványvizet is beleértve), kalciumpótló készítmények, savkötők és egyes gyógyszerek akadályozhatják az alendronát felszívódását a tápcsatornából. Ezt szem előtt tartva az alendronát tabletta bevétele után legalább 30 percig nem szabad más gyógyszert szájon át bevenni (lásd a 4. 2 és 5. 2 pontokban).

Az alendronát és más gyógyszerek között nem várható klinikai szempontból számottevő kölcsönhatások. A klinikai vizsgálatok során kezelt, posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegek többsége ösztrogént is kapott (intravaginális, transzdermalis, vagy perorális készítményben), azonban ez a kombináció nem okozott mellékhatásokat.

Bár szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek, a klinikai vizsgálatok során számos különböző,

gyakran használatos gyógyszerrel együtt alkalmazták alendronátot, ám ennek során nem észleltek panaszokat vagy tüneteket okozó mellékhatásokat.

4.6 Terhesség és szoptatás

TERHESSÉG

Az alendronát terhes nőknél érvényesülő hatásairól nincsenek megfelelő adatok. Az állatkísérletek során nem észlelték, hogy az alendronát kedvezőtlenül hatna a terhesség lefolyására, károsítaná az ébrényi/magzati, vagy posztnatalis fejlődést. Patkányban a vemhesség ideje alatt alkalmazott alendronát-kezelés az utódokon hypokalcaemiás dystóciát okozott (lásd az 5. 3 pontban). A terápiás javaslatokat szem előtt tartva, terhes nőknek nem adható alendronát.

SZOPTATÁS

Nem ismert, hogy az alendronát emberben kiválasztódik-e az anyatejbe. A terápiás javaslatokat szem előtt tartva, szoptató anyáknak nem adható alendronát.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Általában nem befolyásolja hátrányosan a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket, de egyes esetekben szemészeti mellékhatásoka szaruhártya gyulladást, üvegtestgyulladást idézhet elő – ennek megszűnéséig nem szabad járművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, ill. a gyógyszer forgalomba hozatalát követően regisztrálták:

Gyakori ($\geq 1\%$ – $\leq 10\%$) mellékhatások:

Tápcsatorna: Hasi fájdalom, dyspepsia, székrekedés, hasmenés, flatulentia, nyelőcsőfekély*, melaena, dysphagia*, hasi puffadás, savas reguláció.

Mozgásszervek: Csont-, izom-, és ízületi fájdalom.

Idégrendszer: Fejfájás.

Ritka ($\geq 0,1\%$ – $\leq 1\%$) mellékhatások:**Általános:** Bőrkiütés, erythema.**Tápcsatorna:** Émelygés, hányás, gastritis, oesophagitis*, nyelőcső-erosio*.**Szórványosan (0,01% – $\leq 0,1\%$) észlelt mellékhatások:****Általános:** Túlérzékenység reakciók (urticariát, ill. angiodémát is beleértve), fényérzékenységgel járó bőrkiütés.**Tápcsatorna:** Nyelőcső-szűkület*, oropharyngeális fekélyképződés*, felső tápcsatornai szövődmények (PUB – perforáció, fekélyképződés, vérzés – ok-okozati összefüggést nem sikerült kizárni).**Érzékszervek:** Uveitis, scleritis.**Laboratóriumi vizsgálatok eredményei**

A klinikai vizsgálatok alendronáttal kezelt résztvevőinek 18%-án, ill. 10%-án észlelték a szérum kalcium-, ill. foszfátszint csekély mértékű, panaszokat nem okozó és múló jellegű csökkenését – a placebo csoportban ennek gyakorisága 12%-os, ill. 3%-os volt. Mind a két csoportban a betegek hasonló hányadán mértek 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) alatti szérum kalcium-, ill. $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) szérum foszfátszintet.

4.9 Túladagolás

Az alendronát perorális túladagolása hypokalcaemiát, hypophosphataemiát, továbbá tápcsatornai mellékhatásokat (pl. gyomor-irritáció, gyomorfégés, oesophagitis, gastritis, fekélyképződés) okozhat.

Az alendronát-túladagolás kezeléséről nem közöltek adatokat. A tápcsatornában lévő alendronát közömbösítése céljából tejet vagy savkötőket kell fogyasztani.

A nyelőcső-nyálkahártya kifeléyesedésének veszélye miatt a beteget nem szabad hánytatni és gondoskodni kell arról, hogy a felső teste függőleges helyzetben legyen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: biszfoszfonátok, csontbetegségek kezelésére;
ATC: M05B A04

A készítmény biszfoszfonát hatóanyaga meggátolja az osteoclastos csontreszorpciót, ugyanakkor nem befolyásolja közvetlenül a csontképződést. A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján az aktív csontreszorpció régióiban halmozódik fel. Gátolja az osteoclastok működését, a gyülekezésüket és csontfelszínre tapadásukat azonban nem. Az alendronát-kezelés ideje alatt normális szerkezetű csont képződik.

Posztmenopauzás osteoporosis kezelése

Meghatározás szerint az osteoporosis áll fenn, ha a csigolyák vagy a csípőtáji régió csontozatának csontsűrűsége (BMD – bone mineral density) 2,5 SD-nyivel alacsonyabb az egészséges, fiatal népesség átlagértékénél. A csontok fokozott törékenysége következtében korábban elszenvedett (ún. fragilitásos) törés a BMD értékétől függetlenül osteoporosist bizonyít.

Az 1x70 mg/hét, ill. 10 mg/nap dózisban adagolt alendronát terápiás bioekvivalenciáját egy év időtartamú, multicentrikus vizsgálattal bizonyították osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzás nőknél (n=519, ill. n=370). Egy éves kezelés után a 70 mg/hét alendronáttal kezelt csoportban átlagosan 5,1%-kal (95%CI: 4,8-5,4%), a 10 mg/nap dózissal kezeltben 5,4%-kal (95%CI: 5,0-5,8%) nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége. A femurnyak BMD értéke átlagosan 2,3%-kal, ill. 2,9%-kal, a teljes csípőtáji régióé 2,9%-kal, ill. 3,1%-kal nőtt. A csontváz más régióiban úgyszintén hasonló mértékű volt a csontsűrűség növekedése.

Az alendronát csonttömegre és a csonttörések gyakoriságára posztmenopauzás nőknél kifejtett hatásait két korai, azonos felépítésű, a kezelés hatékonyságát értékelő vizsgálat (n=994), valamint a FIT (Fracture Intervention Trial – n=6459) tanulmányozta.

A korai hatékonysági vizsgálatok során 3 éven keresztül, 10 mg/nap dózisban adagolt alendronát hatására nőtt a posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők csontozatának ásványi anyag sűrűsége (BMD): a lumbális gerincé kb. 8,8%-kal, a femurnyaké 5,9%-kal, a trochanteré 7,8%-kal, és a teljes csontvázé 2,5%-kal. Az egy vagy több csigolyatörést elszenvedett betegek részaránya 48%-kal volt alacsonyabb a placebo-csoportban kimutatottnál (3,2% vs. 6,2%). A vizsgálatok 2 éves meghosszabbítása során tovább nőtt a csigolyák és a trochanter, ill. nem változott a femurnyak és a teljes csontváz csontsűrűsége.

A FIT (Fracture Intervention Trial) keretében két, placebo kontrolllos klinikai vizsgálat értékelt a 2 éven

keresztül 5 mg/nap, majd további 1 vagy 2 éven keresztül 10 mg/nap dózisban adagolt alendronát hatásait. A 3 év időtartamú FIT1 vizsgálatban 2027, legalább egy (kompressziós) csigolyatörést már elszenvedett nőbeteg vett részt. A naponta adagolt alendronát 47%-kal csökkentette az újabb csigolyatörés gyakoriságát (7, 9%, vs. placebo: 15, 0%). A csípőtáji csonttörések gyakoriságának csökkenése úgyszintén statisztikailag szignifikáns, 51%-os volt (1, 1% vs. 2, 2%). A 4 év időtartamú FIT2 vizsgálatot alacsony csonttömegű, azonban csigolyatörést még el nem szenvedett nőknél végezték. Az osteoporoticus betegek (a teljes vizsgálati populáció 37%-át kitevő) alcsoportjában szignifikánsan alacsonyabb volt a csípőtáji csonttörés gyakorisága (1, 0% vs. placebo: 2,2% – 56%-os csökkenés, ill. 2,9% vs. 5, 8% – 50%-os csökkenés).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az 5-70 mg dózisban, reggel, (éjszakai éhezés után) éhgyomorral, 2 órával a standardizált összetételű reggeli elfogyasztása előtt adott alendronát perorális biohasznosulása nőknél átlagosan 0, 64%-os az intravénásan adott referenciadóziséhez képest. A tablettát x, ill. 1 órával a standardizált reggeli előtt bevéve kb. 0,46%-ra, ill. 0,39%-ra csökkent a biohasznosulás. A kezelés hatásait osteoporosisban értékelő klinikai vizsgálatok során a napi első étkezés vagy folyadékfogyasztás előtt legalább 30 perccel bevéve bizonyult hatékonynak az alendronát.

Az alendronátot standardizált reggeli közben vagy az annak elfogyasztását követő 2 órában bevéve elhanyagolhatóan alacsony szintre csökken a biohasznosulás. Az egyidejűleg fogyasztott kávé vagy narancslé kb. 60%-kal csökkenti az alendronát biohasznosulását. Egészséges kísérleti alanyokon az egyidejűleg (5 napon keresztül 3x20 mg dózisban) adott prednison nem befolyásolta számottevően (átlagosan 20-44%-kal növelte) az alendronát perorális biohasznosulását.

Eloszlás

A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján az alendronát gyors ütemben eloszlik a lágyrészekben, majd rövid időn belül a csontozatban, vagy pedig kiürül a vizelettel. A steady-state viszonyok kialakulása után a lágyrész-elosztás átlagos térfogata emberben legalább 28 liter. Az alendronát terápiás adagjainak perorális

adása után mérhető plazmaszint alacsonyabb a kimutathatósági küszöbnél (<5 ng/ml). Emberben a felszívódott alendronát-mennyiség kb. 78%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Az állatkísérletek és a humán vizsgálatok során nem észlelték, hogy az alendronát metabolizálódna a szervezetben.

Elimináció

C14-izotóppal jelzett alendronát egyszeri, intravénás dózisának beadása után az alkalmazott dózis kb. 50%-a 72 órán belül kiürül a vizelettel; a székletben alig vagy egyáltalán nem mérhető radioaktivitás. Egyszeri, 10 mg-os dózis intravénás adása után 71 ml/perc a renális alendronát-clearance; a szisztémás clearance sem haladja meg a 200 ml/perc határértéket. Az intravénás alkalmazást követő 6 órán belül 95%-kal csökken a plazmaszint. Emberben – a csontozatban megkötött alendronát lassú ütemű felszabadulásának megfelelően – 10 évnél hosszabb a becsült terminális felezési idő. Patkányban az alendronát nem választódik ki savas vagy lúgos transzportrendszerekben, ezért a humán alkalmazás során sem áll fenn a veszélye, hogy akadályozná az ezeken keresztül kiürülő gyógyszerek eliminációját.

In vivo jellemzők

A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a csontokba nem lerakódott mennyiség rövid idő alatt kiürül a vizelettel. Kísérleti állatokat hosszú időn keresztül, legfeljebb 35 mg/kg kumulatív dózisban, intravénásan adott alendronáttal kezelve a csontszövet alendronát-felvétele nem bizonyult telítetőnek. Beszűkült veseműködésű állatokban valószínűleg csökken az alendronát renális eliminációja. Bár humán tapasztalatok nem állnak rendelkezésre, vesebetegek kezelésekor számítani kell az alendronát nagyobb mértékű akkumulációjára (lásd a 4. 2 pontban).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos gyógyszer-biztonságossági vizsgálatok, az ismételt dózisok toxicitását, a hatóanyag genotoxicitását és esetleges rákkeltő hatását értékelő preklinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy az alendronát humán terápiás alkalmazása különösebb

veszéllyel járna. A vemhesség ideje alatt alkalmazott alendronát kezelés után a szüléskor dystociát észleltek; ez hypocalcaemia következménye volt. Nagy dózisok adása után patkányban sűrűbben észleltek csupán részleges magzati csontfejlődést. Nem ismert, hogy ezeknek a megfigyeléseknek a humán alkalmazás szempontjából van-e jelentősége.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz

6.2 Inkompatibilitások

Nincs.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Különleges eltartást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

4 db, 8 db tabletták PVdC/Al/PVC//PVC/Al/OP buborékfóliában és dobozban.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: X

Kiadhatóság: II./3. b csoport

Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi

diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmények (Sz)

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PharmaConsult Kft, Budapest, Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-9997/01 (4 db)

OGYI-T-9997/02 (8 db)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2005. január 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2005. január 28.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1322/40/2005