

## KISA ÜRÜN B LG LER

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

VEGABON 10 mg tablet

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde:

Alendronat sodyum (trihidrat) 13.05 mg (10 mg Alendronata e de er)

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz (Anhidr) 90.30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

Tablet

Beyaz, bir yüzü çentikli, yuvarlak tabletler.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kalça, el bile i ve vertebra kırıklarının (vertebral kompresyon kırıkları dahil) önlenmesi için osteoporoz tedavisinde ve erkeklerdeki osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklı ı ve süresi:

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde, ba ka bir ekilde kullanımı tavsiye edilmemi se günlük doz 10 mg (1 tablet) olup 2-3 yıl kadar devam edilir.

Osteoporozlu erkeklerde kemik kütleini artırmak için uygulanan tedavide tavsiye edilen doz günde bir kez 10 mg'dır.

##### Uygulama ekli:

*Alendronatın uygun bir ekilde emilebilmesi için;*

VEGABON, ilacın alındı ı gündeki ilk gıda, i ecek veya ila çtan en az 30 dakika önce yalnızca su ile birlikte alınmalıdır. Di er i ecekler (maden suyu dahil), gıdalar ve bazı ila çların alendronat absorpsiyonunu azaltması olasıdır (bkz.bölüm 4.5).

*lacın lokal ve özofagus iritasyon/advers reaksiyon riskini azaltmak ve mideye geçi ini*

*kolayla tırmak için (bkz.bölüm 4.4):*

- VEGABON yalnızca, sabah kalktıktan sonra tam dolu bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır (200 ml'den az olmamak kaydıyla).
- Hastalar VEGABON'u sadece bütün olarak yutmalıdırlar. Hastalar tableti kırmamalı veya çi nememeli veya a ızda eritmemelidir, çünkü potansiyel orofarenjiyal ülserasyon olu abilir.
- Tableti aldıktan en az 30 dakika sonra günün ilk ö ünü yenmeli ve daha sonra tekrardan yata a uzanılmamalıdır.
- Hastalar VEGABON aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmamalıdır.
- VEGABON gece yatmadan ya da sabah yataktan kalkmadan önce alınmamalıdır.

Ö ünlerle alınan miktar yeterli de ilse hastaların ek kalsiyum ve D vitamini almaları gerekir (bkz.bölüm 4.4).

### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

#### **Böbrek /Karaci er yetmezli i:**

Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dak'dan büyük olan hastalar için doz ayarlaması yapılması gerekmez. Glomerüler filtrasyon (GFR) 35 ml/dak'dan küçük olan hastalar için sınırlı deneyim oldu undan alendronat önerilmez.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Alendronat 18 ya ın altındaki osteojenezis imperfektalı az sayıda hastada çalı ılmı tır. Sonuçlar çocuklarda kullanımı desteklemek için yeterli de ildir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Klinik çalı malarda, alendronatın etkililik veya güvenlilik profillerinde ya la ilgili herhangi bir farklılık görülmemi tir. Bundan dolayı ya lılarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Özofagus anormallikleri ve daralma veya akalazya gibi özofagusun bo almasını geciktiren di er faktörler,
- En az 30 dakika boyunca dik oturamamak ya da ayakta duramamak,
- Alendronat veya ilacın içeri indeki herhangi bir maddeye kar ı alerjisi olan ki ilerde
- Hipokalsemi

- Ayrıca bkz.bölüm 4.4

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskini artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle Barrett özofagus veya gastroözofageal reflü zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

Alendronat, üstgastrointestinal mukozada lokal irritasyona neden olabilir. Disfaji, özofajiyal hastalık, gastrit, duodenit, ülser veya geçen yıl içerisinde; peptik ülser, aktif gastrointestinal kanama veya piloroplasti hariç gastrointestinal kanal cerrahisi gibi büyük bir mide-barsak problemi geçirilmiş olunan gibi aktif bir gastrointestinal problemi olan hastalara alendronat verildiğinde altta yatan hastalık nedeninin kötüleşme olasılığından dolayı dikkatli olunmalıdır (bkz.bölüm 4.3). Hekimler, Barrett özofagusu olan hastalarda, hastanın bireysel durumuna göre alendronatın faydalarını ve potansiyel risklerini göz önünde bulundurmalıdırlar.

Alendronat alan hastalarda, özofajit, özofagus ülserleri ve özofagus erozyonları ve bunları nadiren izleyen özofagus darlığı gibi özofajiyal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı olgularda bu reaksiyonların artması ve hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirmiştir. Dolayısıyla, hekimler olası bir özofajiyal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastanın disfaji, yutkunmada güçlük veya retrosternal ağrı, yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde alendronatı kesip, hekime başvurularını bildirmelidir.

Ciddi özofajiyal istenmeyen olay riski, alendronat aldıktan sonra uzanan ve/veya özofagus irritasyonunu düşündüren semptomlar oluştuktan sonra ilacı almaya devam eden hastalarda daha fazla görülmektedir. İlacın nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması ve hastanın anlamasının sağlanması çok önemlidir (bkz.bölüm 4.2). Hastalara bu talimatlara uymadıkları takdirde özofagus problemleri görülmesi riskinin artabileceği söylenmelidir.

Kapsamlı klinik çalışmalarda risk artışı görülmemekle birlikte ender olarak (pazara sunulduktan sonra) mide ve duodenum ülserleri bildirilmiştir; bunların bazıları ciddi komplikasyonludur.

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile birlikte iyileşme gecikmesi ile ilişkili çene osteonekrozu primer olarak intravenöz bifosfonatlar ile tedavi edilen kanserli hastalarda rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroid

almaktadır. Çene osteonekrozu oral bifosfonat kullanan osteoporozlu hastalarda da rapor edilmiştir.

Çene osteonekrozu gelişiminde bireysel risk değerlendirilirken, aşağıdaki risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır:

- Bifosfonatın gücü (zolendronik asit için en yüksektir), uygulama yolu (yukarıya bakınız) ve kümülatif doz
- Kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, sigara içmek
- Dental hastalık öyküsü, zayıf oral hijyen, periodontal hastalık, invaziv dental prosedürler ve zayıf bantlı protezler.

Hastalarda zayıf dental durum olduğunda oral bifosfonatlarla tedaviden önce di muayenesi yapılmalı ve dişler için uygun koruyucu önlemler alınmalıdır.

Bu hastalara tedavi sırasında invazif dental prosedürler uygulamasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda dental operasyon yapılması, durumu daha da kötüleştirebilir. Dental uygulama gerektiren hastalarda bifosfonat tedavisine son verilmesinin çene osteonekrozu riskini düşürüp düşürmediğine ait veri bulunmamaktadır. Tedaviyi yapan hekim her bir birey için fayda/zarar değerlendirilmesini yaparak tedavi planı hazırlamalıdır.

Bifosfonat tedavisi süresince, tüm hastalar iyi ağız hijyeninin idamesi, rutin dental kontroller ve dental mobilite, ağrı veya şişme gibi herhangi bir oral semptomun bildirilmesi konusunda desteklenmelidir.

Bifosfonatları kullanan hastalarda, kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, bu semptomlar nadiren şiddetli ve/veya güçsüzcü (bkz.bölüm 4.8) olmuştur. Semptomların başlaması zamanı, tedaviye başladıktan bir gün sonrası ile aylar sonrasına kadar değişmektedir. Tedavi kesildikten sonra birçok hastada semptomlar düzelmiştir. Aynı ilaç ya da başka bifosfonat uygulandıında semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başlayan hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir. Kırıklar çoğunlukla bilateraldir, dolayısıyla bifosfonatla tedavi gören ve femur shaft kırığı görülen hastalarda kontralateral femur muayene edilmelidir. Bu kırıkların

yetersiz iyile t i i de rapor edilmi tir. Atipik femur kır ından üphelenilen hastalarda, bireysel yarar-risk de erlendirmesine dayanılarak, hastanın de erlendirilmesi devam ederken bifosfonat tedavisinin kesilmesi dü ünülmelidir.

Bifosfonat tedavisi süresince hastalara her türlü uyluk, kalça veya kasık a rısını bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu belirtilerle gelen her hasta tam olmayan bir femur kır ı açısından de erlendirilmelidir.

Haftada bir kez alınan VEGABON dozunu atlayan hastaların, hatırladıkları günün ertesi sabahı bir tablet almaları bildirilmelidir. Hastalar aynı gün içinde iki tablet almamalıdır ve belirlemi oldukları gün ilacı almak kaydıyla haftada bir kullanmaya devam etmelidir.

Alendronat glomerüler filtrasyon oranı <35 ml/dak olan böbrek yetmezli i hastalarında önerilmemektedir (bkz.bölüm 4.2).

Östrojen eksikli i ve ya lanma d ında kalan osteoporoz nedenleri dikkate alınmalıdır.

Alendronat ile tedaviye ba lamadan önce hipokalsemi durumu düzeltilmelidir (bkz.bölüm 4.3). Di er mineral metabolizması bozuklukları da (D vitamini eksikli i ve hipoparatiroidizm gibi) etkin olacak ekilde tedavi edilmelidir. Bu durumdaki hastalarda, serum kalsiyumu ve hipokalsemi semptomları VEGABON ile tedavi boyunca izlenmelidir.

Özellikle kalsiyum emilimi azalabilen glukokortikoidler alan hastalarda, kemik mineralini artırmada, alendronatın pozitif etkilerine ba lı olarak serum kalsiyum ve fosfatında azalmalar ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle küçük ve asemptomatiktir. Ancak nadiren de olsa semptomatik hipokalsemi rapor edilmi tir ve genellikle predispoze eden durumlardaki (hipoparatiroidizm, D vitamini eksikli i ve kalsiyum malabsorbsiyonu) hastalarda ortaya çıkar ve bazen iddetlidir.

Glukokortikoid alan hastalarda yeterli kalsiyum ve D vitamini alınması özellikle önemlidir.

Yardımcı madde:

Laktoz: Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, galaktoz intoleransı veya glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri**

Birlikte alınd ında, yiyecekler ve içecekler (maden suyu dahil), kalsiyum preparatları, antasitler ve di er oral ilaçlar alendronatın emilimini etkileyebilir. Bu nedenle, alendronattan sonra ba ka bir oral

ilaç almadan önce, en az yarım saat beklenmelidir. (bkz.bölüm 4.2 ve 5.2).

Klinik açıdan önemi olan bazı ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir. Yapılan bir klinik çalışmada bazı hastalar alendronat alırken östrojen de almıştır (intravajinal, transdermal veya oral). Birlikte kullanımlarına yönelik ileri değerlendirilebilir bir yan etki tanımlanmamıştır.

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların kullanımını gastrointestinal iritasyon ile ilişkilendirenlerden, bu ilaçlar alendronat ile birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da klinik çalışmalarda alendronat ile birlikte kullanılan, sık reçetelenen çeşitli ilaçlarla birlikte klinik olarak ilişkilendirilmeyen etki kanıtı görülmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/föetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Alendronat gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelikte kadınlarda alendronat kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/föetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Sıçanlara verilen alendronat hipokalsemi ile ilişkilendirilerek doğuma neden olmuştur (bkz.bölüm 5.3).

##### **Laktasyon dönemi**

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Alendronat laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda fertilite ile ilgili olarak çalışılmamıştır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VEGABON ile araç ve makine kullanma becerisine etkilerini inceleyen hiçbir çalı ma yapılmamı tır. Ancak, VEGABON ile belli hastaların araç veya makine kullanma yetene ini etkileyebilen bazı advers reaksiyonlar bildirilmi tir. VEGABON'a kar ı bireysel cevaplar farklı olabilir.

#### **4.8. istenmeyen etkiler**

Menopoz sonrasındaki osteoporozlu kadınlarda yapılan yıllık çalı mada haftada bir alınan alendronat'ın genel güvenlilik profili 70 mg (n=519) ve günde 10 mg (n=370) alendronat alan hastalarda benzerdir.

Fiilen dizayn edilmi üç yıllık iki çalı mada menopoz sonrası kadınlarda (alendronat 10 mg; n=196, plasebo: n=397) alendronat 10 mg/gün'ün güvenlilik profili benzerdir.

Ara tırmacı tarafından muhtemelen, belki de veya kesinlikle ilaçla ili kili oldu u dü ünülen bir yıllık çalı mada her bir tedavi grubunda %1 görülen veya yıllık çalı mada alendronat 10 mg/gün ile tedavi edilen hastaların %1'inde görülen ve üç yıllık çalı mada plasebo alan hastalardan daha yüksek insidansta görülen istenmeyen etkiler unlardır:

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Karın a rısı, dispepsi, asit rejürjitasyonu, bulantı, abdominal distansiyon, kabızlık, ishal, disfaji, flatulans, gastrit, gastrik ülser, özofajiyal ülser.

#### **Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları**

Kas iskelet (kemik, kas veya eklem) a rısı, kas krampı.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Ba a rısı.

A a ıdaki gerçekte tirilen klinik çalı malar ve/veya pazarlama sonrası kullanımı süresince bildirilen advers etkiler sıralanmı tır:

Çok yaygın ( 1/10)

Yaygın ( 1/100 ila < 1/10)

Yaygın olmayan (> 1/1.000 ila < 1/100)

Seyrek (> 1/10.000 ila < 1/1.000)

Çok seyrek (< 1/10.000)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<b>Ba ı ıklık sistemi hastalıkları</b>	<i>Seyrek:</i> Ürtiker ve anjiyoödem dahil a ırı duyarlılık reaksiyonları
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	<i>Seyrek:</i> Genellikle predispozan durumlarla ili kili semptomatik hipokalsemi <sup>§</sup>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	<i>Yaygın:</i> Ba a rısı, ba dönmesi <i>Yaygın olmayan:</i> Disguzi
<b>Göz hastalıkları</b>	<i>Yaygın olmayan:</i> Göz iltihabı (üveit, sklerit, episklerit)
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	<i>Yaygın:</i> Vertigo
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	<i>Yaygın:</i> Karın a rısı, dispepsi, kabızlık, ishal, flutalans, özofajiyal ülser*, disfaji*, abdominal distansiyon, asit rejürjitasyonu <i>Yaygın olmayan:</i> Bulantı, kusma, gastrit, özofajit*, özofajiyal erozyon*, melena. <i>Seyrek:</i> Özofajiyal striksiyon*, orofarenjiyal ülserasyon*, üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülserler, kanama) <sup>§</sup>
<b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>	<i>Yaygın:</i> Alopesi , prurit <i>Yaygın olmayan:</i> Döküntü, eritem <i>Seyrek:</i> Fotosensitivite ile birlikte döküntü, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil, iddetli deri reaksiyonları <sup>‡</sup>
<b>Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları</b>	<i>Çok yaygın:</i> Bazen iddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) a rısı <sup>§</sup> <i>Yaygın:</i> Eklemlerde i me <i>Seyrek:</i> Çene osteonekrozu <sup>‡§</sup> , atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)
<b>Genel bozukluk ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar</b>	<i>Yaygın:</i> Asteni , periferik ödem <i>Yaygın olmayan:</i> Tipik olarak tedavinin ba langıcı ile ili kili akut-faz yanıtında oldu u gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık ve nadiren ate )

<sup>§</sup> Bakınız bölüm 4.4

Klinik çalı malardaki sıklık, ilaç ve plasebo grubuyla benzerdir.

\*Bakınız bölüm 4.2 ve 4.4

<sup>‡</sup> Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyimde tespit edilmi tir. Seyre in sıklı ı, klinik çalı malara göre de erlendirilmi tir.

Pazarlama sonrası deneyimde saptanmı tir.

#### üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa ılar. Sa ılık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz a ımı ve tedavisi**

Oral doz a ımına ba ılı olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve mide bulantısı, mide yanması, özofajit, gastrit veya ülser gibi üst gastrointestinal sisteme ait istenmeyen olaylar görülebilir.

Alendronat ile doz a ımının tedavisiyle ilgili spesifik bir bilgi yoktur. Alendronatı ba lamak için süt veya antasitler verilmelidir. Özofagus iritasyonu riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve dik tutulmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grubu: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05BA04

VEGABON'un etkin maddesi alendronat sodyum, bir bifosfonat olup kemik olu umuna direkt etki etmeden osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Klinik öncesi çalı malar, alendronatın seçici olarak aktif rezorpsiyon bölgelerine yerle timini göstermiştir. Osteoklast aktivitesi inhibe edilmiştir, fakat osteoklastların ba lanması veya istihdamı etkilenmemektedir. Alendronat tedavisi sırasında kemik yapılanması normal kalitesinde devam etmektedir.

Menopoz sonrası osteoporozun tedavisi:

**Osteoporoz, omurga ve kalça kemik mineral yo unlu u (KMY) de erleri 2.5 standart sapması (SS) olan, yani normal genç popülasyonun ortalama de erlerinin altında veya daha önceden KMY'den ba ımsız olarak kırılabilirlik ve kırık durumu olarak tanımlanmıştır.**

Bir yıllık çok merkezli bir çalı mada post menopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çalı mada alendronat haftada bir kez 70 mg (n=519) ve günde bir kez 10 mg (n=370) alendronatın terapötik olarak e de er oldu u kanıtlanmıştır. Lumbar omurlardaki ba langıçtan itibaren KMY'de ortalama artı haftada bir 70 mg alendronat grubunda %5,1 (%95 GA: 4.8, %5.4), günde 10 mg alendronat grubunda %5.4 (%95 GA:5.0, %5.8)'dir. Ortalama KMY artı 1 70 mg ve günde 10 mg grubunda

ardı ık olarak, femur boynunda %2.3 ve %2.9 ve kalçanın tamamında %2.9 ve %3.1'dir. Di er iskelet kısımlarında da KMY artı ı her iki tedavi grubunda da aynıdır.

Menopoz sonrası kadınlarda alendronatın kemik kütlesi ve kırık insidansına etkisi aynı ekilde dizayn edilmi iki ba langıç etkililik çalı masında (n=994) ve Kırık Aralıkları Çalı masında (FIT; N=6,459) de erlendirilmi tir.

Ba langıç etkililik çalı masında alendronat 10 mg/gün ile ortalama kemik mineral densitesi (KMY) plaseboya göreceli olarak 3 yılda %8.8, %5.9 ve %7.8 olarak omurga, femur boynu ve trokanterde ardı ık olarak artar. Aynı zamanda toplam vücut KMY'si belirgin bir ekilde artar. Alendronatla tedavi edilen hastaların oranında bir veya daha fazla vertebra kırık ı görülme oranı plasebo tedavisine göre relatif olarak %48 (alendronat %3.2 ve plasebo %6.2) azalmı tır. 2 yıllık uzatma çalı masında omurga ve trokanterdeki KMY artmaya devam etmi ve femur boynu ile toplam vücutta sabit olarak devam etmi tir.

FIT çalı ması günlük alendronat kullanılarak (iki yıl boyunca günde 5 mg ve ek olarak çalı ılan bir veya iki yılda günde 10 mg) yapılan iki plasebo kontrollü çalı madır:

- FIT 1: En az ba langıç vertebral (kompresyon) kırık ı olan 2,027 hastada 3 yıllık bir çalı ma yapılmı tır. Bu çalı mada günlük verilen alendronat, 1 ve daha fazla yeni vertebral kırık olu ma riskini %47 azalmı tır (alendronat %7.9 ve plasebo %15.0). Ek olarak kalça kırık ı (%1.1'e kar ı %2.2) insidansında istatistiksel bir azalma (%51) görülmü tür.
- FIT 2: Kemik kütlesi dü ük olan fakat ba langıçta vertebral kırık ı olmayan 4,432 hastada 4 yıllık bir çalı ma yapılmı tır. Bu çalı mada osteoporotik kadınların (yukarıdaki osteoporoz tanımlanmasına kar ılıklı gelen global popülasyonun %37'si) olu turdu u alt grubun analizinde kalça kırık ı insidansında (alendronat %1.0 ve plasebo %2.2, azalma oranı %56) belirgin bir farklılık gözlenmi tir. Ayrıca 1 ve daha fazla vertebral kırık insidansında (%2.9'a kar ı %5.8) %50 azalma gözlenmi tir.

### **Laboratuvar test sonuçları**

Klinik çalı malarda günde 10 mg alendronat alan hastaların %18 ve %10'unda ve plasebo alan hastaların %12 ve %3'ünde ardı ık olarak serum kalsiyum ve fosfatında asemptomatik ve geçici azalmalar gözlenmi tir. Bununla birlikte her iki tedavi grubunda, serum kalsiyumunda azalmaların insidansı [ $<8.0$  mg/dl (200 mmol/l)] ve serum fosfatında azalmaların insidansı [  $2.0$  mg/dl (0.65 mmol/l)] ile benzer olmu tur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

intravenöz referans dozuna relatif olarak olarak bir gece aç kaldıktan sonra, standart bir kahvaltıdan iki saat önce 5-70 mg arası de i en dozlarda alındı nda alendronatın kadınlarda ortalama oral biyoyararlanımı %0.64'tür. Biyoyararlanım, alendronat standart bir kahvaltıdan yarım saat veya bir saat önce uygulandı nda benzer ekilde yaklaşık %0.46 ve %0.39 azalır. Osteoporoz çalı masından alendronat günün ilk ö ününden yarım saat önce uygulandı nda etkilidir.

Alendronat standart kahvaltı ile veya iki saat sonrasına kadar uygulandı nda biyoyararlanım göz ardı edilebilir. Alendronatın kahve veya portakal suyu ile birlikte alınması biyoyararlanımı yaklaşık %60 azaltır.

Sa lıklı gönüllülerde oral prednizon (20 mg, be gün boyunca günde üç kez) verildi inde alendronatın biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir de i iklik meydana gelmemi tir (ortalama artı %20 ile %44 arasındadır).

### Da ılım:

Sıçanlarda yapılan çalı malar, alendronatın 1 mg/kg intravenöz uygulamasını takiben geçici olarak yumu ak dokulara da ıldı nı göstermektedir. Fakat daha sonra hızlıca tekrar kemiklere da ılır veya idrarla atılır. Da ılımın ortalama sabit durum hacmi kemiklerde yaygın olup insanlarda en az 28 litredir. Terapötik oral dozu takiben ilacın plazmadaki konsantrasyonu analitik olarak belirlenebilirken uzaktır ( $5 < \text{ng/ml}$ ). nsan plazmasında proteinlere ba lanma yaklaşık %78'dir.

### Biyotransformasyon:

Alendronatın insanlarda veya hayvanlarda metabolize oldu una dair hiçbir kanıt yoktur.

### Eliminasyon:

Alendronatın [ $^{14}\text{C}$ ] intravenöz uygulamasını takiben, radyoaktivitenin yaklaşık %50'si 72 saat içinde idrardan atılır ve feçeste çok az veya hiç radyoaktivite bulunmaz. Tek bir 10 mg intravenöz dozu takiben alendronatın böbreklerden klerensi 71 ml/dak'dır ve sistemik klerens 200 ml/dak'ı geçmemektedir. Plazma konsantrasyonu intravenöz uygulamayı takiben altı saat içerisinde %95'ten fazla dü mü tür. Alendronatın iskeletten serbest kalmasını yansıtan terminal yarılanma ömrünün insanlarda on seneyi a tı ı tahmin edilmektedir. Alendronatın sıçanların böbreklerinde asidik veya bazik ta ıma sistemleriyle atılmadı ı, bu nedenle insanlarda di er ilaçların atılımıyla etkile medi i dü ünülmektedir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Klinik öncesi çalı malarda ilacın kemiklerde depolanmadı ı ve idrarla atıldı ı gösterilmi tir. Hayvanlarda 35 mg/kg kümülatif intravenöz dozlarda, kronik ilaç verilmesinde kemik doygunlu u kanıtı görülmemi tir. Klinik bilgi mevcut olmasa da, hayvanlarda oldu u gibi böbrek fonksiyonlarındaki yetersizli in hastalarda alendronatın böbrek yoluyla eliminasyonunu azaltaca ı dü ünülmektedir. Bundan dolayı böbrek fonksiyon yetersizli i olan hastalarda alendronatın kemikte daha fazla birikmesi beklenir (bkz.bölüm 4.2).

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik öncesi verileri geleneksel güvenlilik farmakolojisi çalı maları, tekrarlı doz toksisite çalı maları, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalı malarına dayanarak insanlarda spesifik bir tehlike durumu olmadı ını açı a çıkarmı tir. Sıçanlarda yapılan çalı malar alendronat tedavisinin do um sırasında annelerde hipokalsemi ile ili kili güç do urma neden oldu unu göstermi tir. Sıçanlarda yüksek dozalarda yapılan çalı malarda fetal kemikle menin tamamlanamaması insidansında artı gösterilmi tir. nsanlarla ili kisi bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz (Anhidr)

Mikrokristalin selüloz PH 102

Kolloidal silikon dioksit

Kroskarmellos sodyum

Talk

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yok

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklı ında, kuru bir yerde muhafaza edilmelidir.

### **6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i**

28 tabletlik PVC/Alu blister ambalajlarda.

### **6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

Kullanılmamı ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeli i” ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAH B**

KOÇAK FARMA LAÇ VE K MYA SANAY A. .

Ba larba 1, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar/ STANBUL

Tel. : 0216 492 57 08 Faks:0216 334 78 88

### **8. RUHSAT NUMARASI**

208/14

### **9. LK RUHSAT TAR H / RUHSAT YEN LENME TAR H**

lk ruhsat tarihi: 10.05.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H**