

KISA ÜRÜN B LG LER

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

VEGABON 70 mg TABLET

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

Etkin madde:

Alendronat sodyum (trihidrat) 91.350 mg*

* 70 mg Alendronata e de er

Yardımcı madde(ler):

Laktoz (Anhidr) 149.150 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

Tablet

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VEGABON, kalça ve vertebra kırıkları (vertebral kompresyon kırıkları) dahil olmak üzere kırıkların önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir.

VEGABON kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/Uygulama sıklı ı ve süresi:

Önerilen doz, haftada 1 kez alınan 70 mg tablettir. Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemi tir. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, özellikle 5 yıl veya daha uzun süreli kullanımın ardından, VEGABON'un yarar ve potansiyel risklerine göre bireysel hasta bazında periyodik olarak yeniden de erlendirilmelidir.

Uygulama ekli:

Alendronatın uygun bir ekilde emilebilmesi için;

VEGABON, ilacın alındı ı gündeki ilk gıda, içecek veya ilaçtan en az 30 dakika önce yalnızca su ile birlikte alınmalıdır. Di er içecekler (maden suyu dahil), gıdalar ve bazı ilaçların 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.

Geriyatrik 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.

VEGABON 70 mg tablet, glukokortikoid kullanımına ba lı osteoporoz tedavisinde incelenmemi tir.

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 içeriindeki herhangi bir maddeye karşı alerjisi olan kişilerde
- 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 geçirmiş olunması 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 bulundurmalarıdır.

Alendronat alan hastalarda, özofajit, özofagus ülserleri ve özofagus erozyonları ve bunları nadiren izleyen özofagus darlığı gibi özofajiyal reaksiyonlar bildirilmemiştir. Bazı olgularda bu reaksiyonlar artmış olmuştur 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 bildirilmemiştir; bunların bazıları şiddetli komplikasyonludur.

Genellikle di çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile birlikte iyile mede gecikme ile ili kili çene osteonekrozu primer olarak intravenöz bifosfonatlar ile tedavi edilen kanserli hastalarda rapor edilmi tir. Bu hastaların ço u aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroid almaktadır. Çene osteonekrozu oral bifosfonat kullanan osteoporozlu hastalarda da rapor edilmi tir.

Çene osteonekrozu geli iminde bireysel risk de erlendirilirken, a a ıdaki 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 ba lantılı protezler.

Hastalarda zayıf dental durum oldu unda oral bifosfonatlarla tedaviden önce di muayenesi yapılmalı ve di ler için uygun koruyucu önlemler alınmalıdır.

Bu hastalara tedavi sırasında invazif dental prosedürler uygulamasından mümkün oldu unca kaçınılmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu geli en hastalarda dental operasyon yapılması, durumu daha da kötüle tirebilir. Dental uygulama gerektiren hastalarda bifosfonat tedavisine son verilmesinin çene osteonekrozu riskini dü ürüp dü ürmedi ine ait veri bulunmamaktadır. Tedaviyi yapan hekim her bir birey için fayda/zarar de erlendirmesini yaparak tedavi planı hazırlamalıdır.

Bifosfonat tedavisi süresince, tüm hastalar iyi a ız hijyeninin idamesi, rutin dental kontroller ve dental mobilite, a rı veya i me gibi herhangi bir oral semptomun bildirilmesi konusunda desteklenmelidir.

Bifosfonatları kullanan hastalarda, kemik, eklem ve/veya kas a rısı bildirilmi tir. Pazarlama sonrası deneyimde, bu semptomlar nadiren iddetli ve/veya güçsüzle tirici (bkz.bölüm 4.8) olmu tur. Semptomların ba lama zamanı, tedaviye ba ladıktan bir gün sonrası ile aylar sonrasına kadar de i ebilmektedir. Tedavi kesildikten sonra birçok hastada semptomlar düzelmi tir. Aynı ilaç ya da ba ka bifosfonat uygulandı nda semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur saft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile geli mektedir.

Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık üphesi ile de erlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir. Kırıklar ço unlukla bilateraldir, dolayısıyla bifosfonatla tedavi gören ve femur aft kırığı görülen hastalarda kontralateral femur muayene edilmelidir. Bu kırıkların yetersiz iyile tili de rapor edilmiştir. Atipik femur kırığı ndan 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 ağrısını bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu belirtilerle gelen her hasta tam olmayan bir femur kırığı 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 yetmezliği hastalarında önerilmemektedir (bkz.bölüm 4.2).

Östrojen eksikliği ve ya lanma dı nda kalan osteoporoz nedenleri dikkate alınmalıdır.

Alendronat ile tedaviye başlamadan önce hipokalsemi durumu düzeltilmelidir (bkz.bölüm 4.3). Diğer mineral metabolizması bozuklukları da (D vitamini eksikliği 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 bağlı olarak serum kalsiyum ve fosfatında azalmalar ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle küçük ve asemptomatiktir. Ancak nadiren de olsa semptomatik hipokalsemi rapor edilmiştir ve genellikle predispoze eden durumlardaki (hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği ve kalsiyum malabsorbsiyonu) hastalarda ortaya çıkar ve bazen iddetlidir.

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

Yardımcı madde:

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

4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkileşimler ve di er etkileşim etkileri

Birlikte alındığında, 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 ba ka ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Yapılan bir klinik çalışmada bazı hastalar alendronat alırken östrojen de almıştır (intravajinal, transdermal veya oral). Birlikte kullanımlarına yönelik ilikendirilebilir bir yan etki tanımlanmamıştır.

Steroid olmayan antiinflatuar ilaçların kullanımını gastrointestinal iritasyon ile ilikili olduğundan, 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 ilikili bir istenmeyen 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. Gebe 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 ilikili olarak güç doğuma neden olmuştur (bkz.bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yetene i/Fertilite

nsanlarda fertilite ile ilgili olarak çalı ılmamı tır.

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. stenmeyen etkiler

Menopoz sonrasındaki osteoporozlu kadınlarda yapılan yıllık çalı mada haftada bir alınan VEGABON'un genel güvenlik 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 güvenlik 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).

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Ürtiker ve anjiyoödem dahil a ır ı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Genellikle predispozan durumlarla ili kili semptomatik hipokalsemi [§]
Sinir sistemi hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Ba a rısı, ba dönmesi <i>Yaygın olmayan:</i> Disguzi
Göz hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i> Göz iltihabı (üveit, sklerit, episklerit)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Vertigo
Gastrointestinal hastalıkları	<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) [§]
Deri ve deri altı doku bozuklukları	<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 [‡]
Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları	<i>Çok yaygın:</i> Bazen iddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) a rısı [§] <i>Yaygın:</i> Eklemlerde i me <i>Seyrek:</i> Çene osteonekrozu ^{‡§} , atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)

Genel bozukluk ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar	<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 (miyaljii, kırıklık ve nadiren ate)
-----------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

§ Bakınız bölüm 4.4

Klinik çalı malardaki sıklık, ilaç ve plasebo grubuyla benzerdir.

*Bakınız bölüm 4.2 ve 4.4

‡ 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 lar. Sa lık 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 lı 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 ti ini göstermi tir. Osteoklast aktivitesi inhibe edilmi tir, 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 tanımlanmı tir.

Bir yıllık çok merkezli bir çalı mada post menopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çalı mada VEGABON haftada bir kez 70 mg (n=519) ve günde bir kez 10 mg (n=370) alendronatın terapötik olarak e de er oldu u kanıtlanmı tir. Lomber 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 ı 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 tir. 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 tir. Bu çalı mada günlük verilen alendronat, 1 ve daha fazla yeni vertebral kırık olu ma riskini %47 azalmı tir (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 olmayan 4,432 hastada 4 yıllık bir çalı ma yapılmı tür. Bu çalı mada osteoporotik kadınların (yukarıdaki osteoporoz tanımlanmasına kar ılık gelen global popüasyonun %37'si) olu turdu u alt grubun analizinde kalça kırık 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:

ntravenöz 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 yakla ık %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 yakla ık %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 ($5 < \text{ng/ml}$). İnsan plazmasında proteinlere bağlanma yaklaşık %78'dir.

Biyotransformasyon:

Alendronatın insanlarda veya hayvanlarda metabolize olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Alendronatın [^{14}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'yı geçmemektedir. Plazma konsantrasyonu intravenöz uygulamayı takiben altı saat içerisinde %95'ten fazla değildir. Alendronatın iskeletten serbest kalmasını yansıtan terminal yarılanma ömrünün insanlarda on seneyi aştığı tahmin edilmektedir. Alendronatın sıçanların böbreklerinde asidik veya bazik taşıma sistemleriyle atılmadığı, bu nedenle insanlarda diğer ilaçların atılımıyla etkilemediği düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klinik öncesi çalışmalarda ilacın kemiklerde depolanmadığı ve idrarla atıldığı gösterilmiştir. Hayvanlarda 35 mg/kg kümülatif intravenöz dozlarda, kronik ilaç verilmesinde kemik doygunluğu kanıtı görülmemiştir. Klinik bilgi mevcut olmasa da, hayvanlarda olduğu gibi böbrek fonksiyonlarındaki yetersizliğin hastalarda alendronatın böbrek yoluyla eliminasyonunu azaltacağı düşünülmektedir. Bundan dolayı böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda alendronatın kemikte daha fazla birikmesi beklenir (bkz.bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi verileri geleneksel güvenilirlik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlı doz toksisite çalışmaları, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlarda spesifik bir tehlike durumu olmadığını açıkça göstermektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar alendronat tedavisinin dozum sırasında annelerde hipokalsemi ile ilişkili güç doğurma neden olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda yüksek dozlarda yapılan çalışmalarda fetal kemikle menin tamamlanamaması insidansında artış gösterilmiştir. İnsanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (Anhidr)

Mikrokristalin selüloz PH 102
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Kroskarmellos sodyum (Ac-di-sol)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yok

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Tercihen 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde muhafaza edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Sert PVC-Alüminyum folyo(PVC-Alu blister)

6.6. Beheri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 60-64

Üsküdar/ STANBUL

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

8. RUHSAT NUMARASI

205/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLENME TARİHİ

07.04.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ