

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONENORM 70 mg/5600 IU efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Alendronat sodyum trihidrat	91.4 mg (70 mg alendronik asit'e eşdeğer)
Vitamin D <sub>3</sub>	5600 IU

#### Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E 420)	30.00 mg
Aspartam (E 951)	30.00 mg
Sodyum karbonat	230.00 mg
Sodyum hidrojen karbonat	679.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

BONENORM kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, haftada bir kez olmak üzere bir efervesan tablettir. Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemiştir. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, özellikle 5 yıl veya daha uzun süreli kullanımın ardından, BONENORM'un yarar ve potansiyel risklerine göre bireysel hasta bazında periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Haftada bir kez alınan BONENORM dozunu atlayan hastaların, hatırladıkları günün ertesi sabahı bir efervesan tablet almaları bildirilmelidir. Hastalar aynı gün içinde iki efervesan

tablet almamalıdır ve belirlemiş oldukları gün ilacı almak kaydıyla haftada bir kullanmaya devam etmelidirler.

Osteoporozda hastalık sürecinin doğal gelişimi uzun sürdüğünden, BONENORM uzun süreli kullanım için amaçlanmıştır.

### **Uygulama şekli:**

Oral yoldan uygulanır.

Alendronatın daha iyi emilmesi için:

BONENORM, ilacın alındığı gündeki ilk besin, içecek veya ilaçtan (antasid, kalsiyum katkıları ve vitaminler dahil) en az yarım saat önce yalnızca su ile (maden suyu değil) birlikte alınmalıdır. Diğer içecekler (maden suyu dahil), besin ve bazı ilaçların alendronat absorpsiyonunu azaltması olasıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

İlacın özofagus iritasyonu ve ilişkili diğer advers reaksiyonların riskini azaltmak için, aşağıdaki talimatlara sırasıyla uyulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4):

- BONENORM yalnızca, sabah kalktıktan sonra tam dolu bir bardak suda eritilip içilmelidir (200 ml'den az olmamak kaydıyla).
- Hastalar BONENORM'u kırmamalı veya çiğnememeli veya ağızlarında eritmemelidirler; çünkü potansiyel orofarınjiyal ülserasyon oluşabilir.
- Hastalar günün ilk öğününü yedikten sonraki süreye kadar uzanmamalıdır.
- Hastalar BONENORM aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmamalıdır.
- BONENORM gece yatmadan ya da sabah yataktan kalkmadan önce alınmamalıdır.

Öğünlerle alınan kalsiyum yeterli değilse, hastaların ek kalsiyum almaları gerekir (Bkz. Bölüm 4.4). Ek olarak alınan diğer vitamin ve besin destek ürünlerindeki D vitamini miktarı göz önünde bulundurularak, D vitamini desteği alınmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dk'dan küçük olan hastalar için sınırlı deneyim olduğundan BONENORM önerilmez. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dk'dan büyük olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon:**

BONENORM'un güvenliği ve etkinliği 18 yaşından küçük olan çocuklarda çalışılmamıştır. BONENORM 18 yaşından küçük olan çocuklarda yeterli veri olmadığından kullanılmamalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda, alendronatın etkinliği ve güvenliliği profillerinde yaşla ilgili herhangi bir farklılık görülmemiştir. Bundan dolayı yaşlılarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddelere ya da ilacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı alerji.
- Özofagus anomalileri ve akalazya veya daralma gibi özofagusun boşalmasını geciktiren diğer faktörler.
- En az 30 dakika dik oturamamak ya da ayakta duramamak.
- Hipokalsemi.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Alendronat

Üst gastrointestinal advers reaksiyonlar

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

Alendronat, üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilir. Disfaji, özofajiyal hastalık, gastrit, duodenit, ülser, veya geçmiş bir yıl içerisinde; peptik ülser, aktif gastrointestinal kanama veya piloroplasti hariç üst gastrointestinal kanal cerrahisi gibi büyük bir mide-barsak problemi geçirmiş olmak 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 bildirilmiştir. Bazı olgularda bu reaksiyonlar ağır olmuş ve hastanın hospitalizasyonunu gerektirmiştir. Dolayısıyla, hekimler

olası bir özofajiyal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, yutkunmada güçlük veya retrosternal ağrı veya yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde alendronatı kesip, hekime başvurmaları bildirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Ciddi özofajiyal istenmeyen olay riski, alendronat aldıktan sonra uzanan ve/veya özofagus iritasyonunu düşündüren semptomları 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 yaşama risklerinin artabileceği söylenmelidir.

Alendronat ile kapsamlı klinik çalışmalarda risk artışı görülmemekle birlikte ender olarak (pazara sunulduktan sonra) mide ve duodenum ülserleri bildirilmiştir; bunların bazıları şiddetli ve komplikasyonludur (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Çene osteonekrozu

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile birlikte iyileşmede gecikme 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:

- bifosfanatın gücü (zoledronik 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 bağlantılı protezler.

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

Bu hastalara tedavi sırasında invazif dental prosedürler uygulanmasından 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 değerlendirmesini yaparak tedavi planı hazırlamalıdır.

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

#### Kas-iskelet ağrısı

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

#### Stres kırıkları

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 başvuran 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 iyileştiği de rapor edilmiştir. Atipik femur kırığından şüphelenilen hastalarda, bireysel yarar-risk değerlendirmesine dayanılarak, hastanın değerlendirilmesi devam ederken bifosfonat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

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 değerlendirilmelidir.

#### Böbrek yetmezliği

BONENORM, glomerüler filtrasyon oranı  $< 35$  ml/dak olan böbrek yetmezliği hastalarına önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

#### Kemik ve mineral metabolizması

Östrojen eksikliği ve yaşlanma dışında kalan osteoporoz nedenleri dikkate alınmalıdır.

BONENORM ile tedaviye başlamadan önce hipokalsemi durumu düzeltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3). BONENORM tedavisine başlanmadan önce diğer mineral metabolizması bozuklukları da (D vitamini eksikliği ve hipoparatiroidizm gibi) etkin olacak şekilde tedavi edilmelidir. BONENORM'un içerisindeki D vitamini miktarı, D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesi için

yeterli değildir. Bu durumdaki hastalarda, serum kalsiyumu ve hipokalsemi semptomları, BONENORM ile tedavi boyunca izlenmelidir.

Özellikle kalsiyum Emilimi azalabilen glukokortikoid 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 predispozan faktörlü (örn; hipoparatiroidizm, D vitamini yetersizliği ve kalsiyum malabsorbsiyonu) hastalarda ortaya çıkar ve bazen şiddetlidir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Kolekalsiferol

D<sub>3</sub> vitamini düzensiz aşırı kalsitriol üretimiyle ilişkili hastalıkları olan (örn. lösemi, lenfoma, sarkoidozis) hastalara verildiğinde, hiperkalseminin ve/veya hiperkalsiürinin şiddetini artırabilir. Bu hastalarda idrar ve serum kalsiyumu izlenmelidir.

Malabsorbsiyonlu hastalar, D<sub>3</sub> vitaminini yeterli olarak absorbe edemeyebilirler.

#### Aspartam uyarısı

BONENORM'da aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonüri (ender rastlanan kalıtsal bir hastalık) olan hastalar için zararlı olabilir.

#### Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette toplam 249,63 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Sorbitol uyarısı

BONENORM sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Alendronat

Birlikte alındığında, yiyecekler ve içecekler (maden suyu dahil), kalsiyum preparatları, antasitler ve diğer oral ilaçlar alendronatın emilimini etkileyebilir. Bu nedenle, alendronattan sonra başka bir oral ilaç almadan önce, en az yarım saat beklenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı gastrointestinal iritasyon ile ilişkili olduğundan, bu ilaçlar alendronat ile birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Kolekalsiferol

Olestra, mineral yağlar, orlistat ve safra asidi sekestranları (örn. kolestiramin, kolestipol), D vitamininin emilimini azaltabilir. Antikonvülzanlar, simetidin ve tiyazidler, D vitamini katabolizmasını artırabilir. Kişiyeye özel D vitamini takviyesi düşünülebilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Yeterli bilgi yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

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

BONENORM'un yalnızca menopoz sonrası kadınlarda kullanımı amaçlanmıştır ve bundan dolayı gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda alendronat+vitamin D<sub>3</sub> kombinasyonunun kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fötal gelişim/ ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan etkiler olduğunu göstermemektedir. Gebe sığanlara verilen alendronat, hipokalsemi ile ilişkili olarak güç doğuma neden olmuştur (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda yüksek doz D vitamini ile birlikte hiperkalsemi ve reproduktif toksisite gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

##### **Laktasyon dönemi**

BONENORM'un yalnızca menopoz sonrası kadınlarda kullanımı amaçlanmıştır ve bundan dolayı emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kolekalsiferol ve bazı aktif metabolitleri anne sütüne geçmektedir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bisfosfonatlar kemik matriksinin yapısına girer ve daha sonra da buradan, yıllar boyunca yavaş yavaş serbest kalır. Erişkin insan kemiğinin yapısına giren bisfosfonat miktarı, dolayısıyla sistemik dolaşıma geri dönen miktar, doğrudan doğruya bisfosfonat tedavisinin süresine ve kullanılan doza bağlıdır (Bkz. Bölüm 5.2). İnsanlardaki fötal riskler hakkında

hiçbir veri yoktur. Ancak bir bisfosfonat tedavisi tamamladıktan sonra gebe kalan bir kadında, özellikle iskelet üzerinde zararlı olması şeklinde teorik bir risk vardır. Bisfosfonat tedavisinin kesilmesinden, kadının gebe kalmasına kadar geçen süre, kullanılan bisfosfonatın hangisi olduğu ve kullanılma yolu (oral ya da intravenöz) gibi değişkenlerin böyle bir risk üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

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

Alendronat+vitamin D<sub>3</sub> kombinasyonu ile bazı hastaların araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilen belli advers reaksiyonlar bildirilmiştir. BONENORM'a karşı bireysel cevaplar farklı olabilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar; karın ağrısı, dispepsi, özofajiyal ülser, disfaji, abdominal distansiyon ve asit regürjitasyonunu içeren üst gastrointestinal advers reaksiyonlardır ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar alendronatın pazarlama sonrası kullanımında ve/veya klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Alendronat+vitamin D<sub>3</sub> kombinasyonu ile ek advers reaksiyonlar rapor edilmemiştir.

Sıklıklar şu şekilde sıralanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi<sup>8</sup>

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi<sup>†</sup>

Yaygın olmayan: Disguzi<sup>†</sup>

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Göz iltihabı (üveit, sklerit veya episklerit)

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo<sup>†</sup>

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, ishal, flatulans, özofajiyal ülser\*, disfaji\*, abdominal distansiyon, asit regürjitasyonu

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, gastrit, özofajit\*, özofajiyal erezyon\*, melena

Seyrek: Özofajiyal striksiyon\*, orofarenjiyal ülserasyon\*, üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülserler, kanama)<sup>§</sup>

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Alopesi<sup>†</sup>, prurit<sup>†</sup>

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem

Seyrek: Fotosensitivite ile birlikte döküntü, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil şiddetli deri reaksiyonları<sup>‡</sup>

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

Çok yaygın: Bazen şiddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı<sup>†§</sup>

Yaygın: Eklemlerde şişme<sup>†</sup>

Seyrek: Çene osteonekrozu<sup>†§</sup>, atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)<sup>⊥</sup>

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni<sup>†</sup>, periferik ödem<sup>†</sup>

Yaygın olmayan: Tipik olarak tedavinin başlangıcı ile ilişkili, akut-faz yanıtında olduğu gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık ve nadiren ateş)<sup>†</sup>

<sup>§</sup> Bakınız Bölüm 4.4

<sup>†</sup> Klinik çalışmalardaki sıklık, ilaç ve plasebo grubuyla benzerdir.

<sup>\*</sup> Bakınız Bölüm 4.2 ve 4.4

<sup>‡</sup> Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyimde tespit edilmiştir. Seyreğin sıklığı, klinik çalışmalara göre değerlendirilmiştir.

<sup>⊥</sup> Pazarlama sonrası deneyimde saptanmıştır.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'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 aşımı ve tedavisi**

##### **Alendronat**

Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve mide bulantısı, mide yanması, özofajit, gastrit veya ülser gibi üst gastrointestinal sisteme ait istenmeyen olaylar görülebilir.

Alendronat ile doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bir bilgi yoktur. BONENORM ile doz aşımı durumunda alendronatı bağlamak için süt veya antasitler verilmelidir. Özofagus iritasyonu riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve dik tutulmalıdır.

##### **Kolekalsiferol**

Genellikle sağlıklı yetişkinlerde D vitamini toksisitesi 10.000 IU/gün'den az dozlarda kronik tedavi süresince bildirilmemiştir. Sağlıklı yetişkinlerde gerçekleştirilen klinik bir çalışmada D<sub>3</sub> vitamini günde 4000 IU dozda 5 aya kadar hiperkalsemi ya da hiperkalsiüri ile ilişkili bulunmamıştır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan bifosfonat ve kalsiyum kombinasyonu

ATC kodu: M05BB03

BONENORM, iki ayrı etkin madde içeren (alendronat sodyum trihidrat ve kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>)) bir bileşik tablettir.

#### **Etki mekanizması**

##### **Alendronat**

Alendronat sodyum bir bifosfonat olup, kemik oluşumuna direkt etki etmeden osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Klinik öncesi çalışmalar, alendronatın seçici olarak aktif rezorpsiyon bölgelerine yerleştiğini göstermiştir. Osteoklast aktivitesi inhibe edilmiştir; fakat osteoklastların bağlanması veya istihdamı etkilenmemektedir. Alendronat tedavisi sırasında kemik yapılıması normal kalitesinde devam etmektedir.

##### **Kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini)**

D<sub>3</sub> vitamini deride, 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışınlarla vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşümüyle üretilir. Yeterli güneş ışığından yoksun olan durumlarda, D<sub>3</sub> vitamini esansiyel bir diyet besinidir. D<sub>3</sub> vitamini, karaciğerde 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e dönüştürülür ve gerekli olana kadar depo edilir. Böbreklerde aktif, kalsiyum mobilize eden hormon 1,25-dihidroksivitamin

D<sub>3</sub>'e (kalsitriol) dönüşüm sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün ana etkisi; hem kalsiyumun hem de fosfatın barsaktan emilimini artırmak, hem de serum kalsiyumunu, böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik yapımını ve yıkımını düzenlemektir.

D<sub>3</sub> vitamini, normal kemik yapımı için gereklidir. D vitamini yetersizliği hem güneş ışığı alımı hem de gıdalarla alım yetersiz olduğunda ortaya çıkar. Bu yetersizlik negatif kalsiyum dengesi, kemik kaybı ve iskelet kırığı riskinde artışla ilişkilidir. Ciddi olgularda, D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidi, hipofosfatemi, proksimal kas güçsüzlüğü ve osteomalaziye yol açarak, osteoporozlu kişilerde düşme ve kırık riskini daha da artırır. D vitamini katkısı bu riskleri ve sonuçlarını azaltır.

Osteoporoz; kalça veya omurganın kemik mineral yoğunluğunun (KMY) normal genç popülasyondaki ortalama değere göre 2.5 standart sapma (SS) aşağısında veya KMY'den bağımsız olarak düşük enerjili kırık (stres kırığı) şeklinde tanımlanmaktadır.

#### Alendronat + Vitamin D<sub>3</sub> kombinasyonu çalışmaları

682 osteoporotik postmenopozal kadının (başlangıçta serum 25-hidroksivitamin D: ortalama, 56 nmol/l [22.3 ng/ml]; aralık, 22.5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]) dahil olduğu çok uluslu 15 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, alendronat + vitamin D<sub>3</sub>'ün (alendronat 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 2800 IU) D vitamini durumuna etkisi kanıtlanmıştır. Haftada bir kez daha düşük yitilikte alendronat + vitamin D<sub>3</sub> (70 mg/2800 IU) (n=350) ya da alendronat 70 mg (n=332) alan hastalarda ek olarak D vitamini desteği yapılması engellenmiştir. 15 haftalık tedaviden sonra ortalama serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri alendronat + vitamin D<sub>3</sub> (70 mg/2800 IU) grubunda (%26) belirgin bir şekilde daha yüksek olup (56 nmol/l [23 ng/ml]), alendronat grubunda (46 nmol/l [18.2 ng/ml])'dir. D vitamini yetmezliği olan hastaların yüzdesi 15 hafta boyunca (serum 25-hidroksivitamin D<37.5 nmol/l [<15 ng/ml]), alendronat + vitamin D<sub>3</sub> (70 mg/2800 IU) grubunda belirgin bir şekilde azalırken (%62.5), sadece alendronat ile karşılaştırıldığında sırasıyla %12'ye karşı %32'dir. D vitamini yetmezliği olan hastaların yüzdesi (serum 25-hidroksivitamin D<22.5 nmol/l [<9 ng/ml]), alendronat + vitamin D<sub>3</sub> (70 mg/2800 IU) grubunda belirgin bir şekilde azalırken (%92), sadece alendronat ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %1'e karşı %13)'tür. Bu çalışmada 15. haftada alendronat + vitamin D<sub>3</sub> (70 mg/2800 IU) grubunda (n=75) D vitamini yetmezliği olan hastalarda ortalama 25-hidroksivitamin D seviyeleri 22.5 ile 37.5 nmol/l [9 ila <15 ng/ml]'den 30 nmol/l (12.1 ng/ml) ile 40 nmol/l (15.9 ng/ml)'ye artmıştır. 15. haftada yalnızca alendronat grubunda (n=70) tabandaki 30 nmol/l (12.0 ng/ml)'den 26 nmol/l (10.4 ng/ml)'ye düşmüştür. İki grup

arasında ortalama serum kalsiyum, fosfat veya 24 saatlik idrar kalsiyumunda herhangi bir farklılık görülmemiştir.

#### Alendronat çalışmaları

Osteoporozlu menopoiz sonrası kadınlarda yapılan bir yıllık çok merkezli çalışmada, alendronat haftada bir kez 70 mg (n=519) ve alendronat 10 mg/gün (n=370)'in terapötik olarak eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Lumbar omurgalardaki başlangıçtan itibaren KMY'de bir yıldaki ortalama artış; haftada bir kez 70 mg grubunda %5.1 (%95 GA: 4.8, %5.4) ve günlük 10 mg grubunda %5.4 (%95 GA; %5.0-5.8)'tür. Ortalama KMY artışı ardışık olarak haftada bir 70 mg grubunda ve günde bir kez 10 mg grubunda, femur boynunda %2.3 ve %2.9, kalçanın tümünde %2.9 ve %3.1'dir. Diğer iskelet kısımlarında da KMY artışı her iki tedavi grubunda da benzerdir.

Menopoiz sonrası kadınlarda alendronatın kemik kütlesi ve kırıklara etki etme insidansı iki adet benzer şekilde dizayn edilmiş (N=994) başlangıç etkililik çalışmasında ve kırık müdahale çalışmasında (Fracture Intervention Trial (FIT): N=6,459) araştırılmıştır.

Başlangıç etkililik çalışmasında alendronat 10 mg/gün ile ortalama KMY artışı plaseboya göreli olarak 3 yıl içerisinde omurgada %8.8, femur boynunda %5.9 ve femur başında %7.8'dir. Aynı zamanda toplam KMY de belirgin şekilde artmıştır. Plaseboya karşı alendronatla tedavi edilen hastaların bir veya daha fazla kırık deneyimi olanlarında %48 oranında azalma (alendronat %3.2 ve plasebo %6.2) görülmüştür. Bu çalışmaların 2 yıllık uzatmasında omurga ve femur başındaki KMY artmaya devam etmiş ve femur boynu ve toplam vücut KMY'si aynı kalmıştır.

FIT çalışması, günlük alendronat kullanılarak (iki yıl boyunca günde 5 mg ve ek olarak çalışılan bir veya iki yılda günde 10 mg) yapılan iki plasebo-kontrollü çalışmadır:

- FIT 1: En az başlangıç vertebral (kompresyon) kırığı olan 2,027 hastada 3 yıllık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada günlük verilen alendronat, 1 ve daha fazla yeni vertebral kırık oluşma riskini %47 azaltmıştır (alendronat %7.9 ve plasebo %15.0). Ek olarak kalça kırığı (%1.1'e karşı %2.2) insidansında istatistiksel bir azalma (%51) görülmüştür.
- FIT 2: Kemik kütlesi düşük olan, fakat başlangıçta vertebral kırığı olmayan 4,432 hastada 4 yıllık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada osteoporotik kadınların (yukarıdaki osteoporoz tanımlamasına karşılık gelen global popülasyonun %37'si) oluşturduğu alt grubun analizinde kalça kırığı insidansında (alendronat %1.0 ve plasebo %2.2, azalma oranı %56) belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Ayrıca 1 ve daha fazla vertebral kırık insidansında (%2.9'a karşı %5.8) azalma (%50) gözlenmiştir.

### **Laboratuvar test sonuçları**

Klinik çalışmalarda günde 10 mg alendronat alan hastaların %18 ve %10'unda ve plasebo alan hastaların %12 ve %3'ünde ardışık olarak serum kalsiyum ve fosfatında asemptomatik ve geçici azalmalar gözlenmiştir. Bununla birlikte her iki tedavi grubunda, serum kalsiyumunda azalmaların insidansı [ $<8.0$  mg/dl (2.0 mmol/l)] ve serum fosfatında azalmaların insidansı [ $\leq 2.0$  mg /dl (0.65 mmol/l)] benzer olmuştur.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

Alendronat

#### Emilim:

Alendronatın ortalama oral biyoyararlanımı 5 mg'dan 70 mg'a kadar olan doz aralığında, bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir kahvaltıdan iki saat önce alındığında, intravenöz (IV) referans doza oranla kadınlarda %0.64 olmuştur. Erkeklerdeki oral biyoyararlanım (%0.6) kadınlardakiyle benzer bulunmuştur. Standart bir kahvaltıdan bir saat veya yarım saat önce alendronat uygulandığında, biyoyararlanım benzer şekilde yaklaşık %0.46 ve %0.39 azalır. Osteoporoz çalışmalarında, alendronat günün ilk öğününden (yiyecek veya içecek) en az 30 dakika önce uygulandığında etkilidir.

Alendronat standart bir kahvaltı ile veya kahvaltıdan 2 saat sonra uygulandığında biyoyararlanım çok düşüktür. Alendronat kahve ya da portakal suyu ile uygulandığında biyoyararlanım yaklaşık % 60 düşer.

Sağlıklı kişilerde oral prednizon (20 mg günde üç kez, 5 gün boyunca) alendronatın oral biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmemiştir (ortalama artış aralığı %20 ile %44).

#### Dağılım:

Sıçanlardaki çalışmalar, alendronatın 1 mg/kg IV uygulamasını takiben geçici olarak yumuşak dokulara dağıldığını, sonra hızla tekrar kemiklere dağıldığını ya da idrarla atıldığını göstermektedir. İnsanlarda kemik dışında ortalama kararlı durum dağılım hacmi en az 28 l'dir. Analitik incelemede, terapötik oral dozları takiben, plazmada alendronat konsantrasyonları çok düşüktür (5 ng/ml'den düşük). İnsan plazmasında proteinlere bağlanma oranı yaklaşık %78'dir.

### Biyotransformasyon:

İnsanda ya da hayvanda alendronatın metabolize olduğunu gösteren hiç bir kanıt yoktur.

### Eliminasyon:

[<sup>14</sup>C] alendronatın tek IV dozundan sonra radyoaktivitenin yaklaşık %50'si 72 saat içinde idrarla atılır ve feçeste ya çok küçük bir radyoaktivite geri kazanılır ya da hiç geri kazanılmaz. Alendronatın 10 mg IV tek dozunu takiben, renal klerensi 71 ml/dak olmuş ve sistemik klerensi 200 ml/dak'yı aşmamıştır. IV uygulamayı takiben 6 saat içinde plazma konsantrasyonları %95'ten daha fazla azalmıştır. İnsanlarda terminal yarılanma ömrünün 10 yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu, alendronatın iskeletten serbest bırakıldığını ortaya koymaktadır. Alendronat sıçanların böbreklerinde asidik veya bazik taşıma sistemi yoluyla atılmaz ve bu nedenle insanlarda bu yolla atılan diğer ilaçlarla etkileşime geçmesi beklenmez.

### Kolekalsiferol

#### Emilim:

Erkek ve kadın sağlıklı erişkin bireylerde alendronat+vitamin D<sub>3</sub>'ün gece boyu açlığı sonrası standart bir yemekten iki saat önce uygulanmasını takiben, D<sub>3</sub> vitamini (endojenöz D<sub>3</sub> vitamini seviyeleri için ayarlanmayan) için serum-konsantrasyonu zaman eğrisinin altındaki ortalama alan (EAA<sub>0-120sa</sub>) 296.4 ng.sa/ml olarak bulunmuştur. D<sub>3</sub> vitamininin ortalama maksimum serum konsantrasyonu (C<sub>maks</sub>) 5.9 ng/ml ve maksimum serum konsantrasyonuna ulaşmak için geçen medyan süre (T<sub>maks</sub>) ise 12 saat bulunmuştur. Tek başına uygulanan D<sub>3</sub> vitamininin biyoyararlanımı, 70 mg/5600 IU ve 70 mg/2800 IU içeriğindeki D<sub>3</sub> vitamininin biyoyararlanımı ile benzerdir.

#### Dağılım:

Emilimi takiben D<sub>3</sub> vitamini, şilomikronların bir parçası olarak kana geçer. D<sub>3</sub> vitamini depolandığı başlıca form olan 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olduğu karaciğere hızla dağılır. Daha az miktarları, daha sonra dolaşıma salınmak üzere D<sub>3</sub> vitamini şeklinde depolandığı adipoz doku ve kas dokusuna dağılır. Dolaşımdaki D<sub>3</sub> vitamini, D vitamini bağlayan proteine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

D<sub>3</sub> vitamini karaciğerde hızla hidroksilasyon ile 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur ve sonra böbreklerde biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur. Sonraki hidroksilasyon, eliminasyondan önce görülür. D<sub>3</sub> vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

### Eliminasyon:

Radyoaktif D<sub>3</sub> vitamini sağlıklı gönüllülere uygulandığında, 48 saat sonra radyoaktivitenin ortalama üriner atılımı %2.4 ve 4 gün sonra radyoaktivitenin ortalama fekal atılımı %4.9 olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir. Alendronat+vitamin D<sub>3</sub> (70 mg/2800 IU)'ün oral bir dozunu takiben serumdaki D<sub>3</sub> vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Klinik öncesi çalışmalar, kemikte tutulan alendronatın hızlıca idrarla atıldığını göstermektedir. Hayvanlarda 35 mg/kg'a kadar kümülatif IV dozları ile yapılan kronik doz uygulamasından sonra kemikteki tutulmanın doygunluğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Klinik bilginin olmamasına rağmen, hayvanlarda olduğu gibi alendronatın böbrek yoluyla atılımının, zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda azalacağı olasıdır. Bu nedenle, kemikteki alendronatın biraz daha fazla birikmesi, zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda beklenebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile herhangi bir klinik dışı çalışma yapılmamıştır.

#### Alendronat

Klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelin değerlendirildiği geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Sıçanlarla yapılan çalışmalar, hamilelik sırasında alendronat ile yapılan tedavinin, doğum sırasında dişilerde hipokalsemiye bağlı olan distosiye neden olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda yüksek dozlar verilen sıçanlarda, tamamlanmamış fetal kemikleşme insidansında artış görülmüştür. İnsanlara olan uygulanabilirliği bilinmemektedir.

#### Kolekalsiferol

İnsan terapötik dozu aralığından daha yüksek dozlarla yapılan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Polietilenglikol

Aspartam (E 951)

Limon aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

4 ve 12 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

232/28

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

02.01.2014