

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXOSS 70 mg / 5600 IU +1000 mg Tedavi Paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> Efervesan Tablet: Her bir efervesan tablet 70 mg alendronik asit'e eşdeğer 91,4 mg alendronat sodyum trihidrat ve 5600 IU vitamin D<sub>3</sub> içermektedir.

1000 mg Kalsiyum Efervesan Tablet: Her bir efervesan tablet 1000 mg kalsiyum'a eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Sodyum hidrojen karbonat	679.00 mg
Sodyum karbonat	230.00 mg
Sorbitol (E420)	30.00 mg
Aspartam (E951)	30.00 mg

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Laktoz monohidrat	700.00 mg
Sodyum sakkarin	10.00 mg
Aspartam (E951)	25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

70 mg Alendronat / 5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler şeklindedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet beyaz veya beyaza yakın renkte, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

FIXOSS,

- Kalça, el bileği ve vertebra kırıklarının (vertebral kompresyon kırıkları dahil) önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde,
- Kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporoz tedavisinde endikedir.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen FIXOSS dozu, haftada bir kez bir 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet alımından sonra takip eden 6 gün boyunca günde bir kez bir 1000 mg Kalsiyum efervesan tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

#### Uygulama şekli:

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Oral yolla kullanılır.

Tablet günün ilk yiyecek, içecek veya ilacından en az 30 dakika önce, bir bardak suda eritilerek içilmelidir. Diğer içecekler (maden suyu da dahil), yiyecekler ve bazı ilaçlar alendronatın emilimini azaltabilirler.

Özofageal iritasyon riski ve ilgili advers reaksiyonları azaltmak için uyulması gereken kurallar:

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet, yataktan kalktıktan sonra sadece bir bardak dolusu suda eriterek içilmelidir (en az 200 ml).

- Hastalar orofarengeal ülserasyon nedeniyle efervesan tableti çiğnememeli ya da ağızlarında çözünmesi için bekletmemelidir.
- Hastalar, 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet aldıktan sonra en az 30 dakika boyunca ve günün ilk öğününden önce uzanmamalıdır.
- Hastalar, aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmadan dik pozisyonda durmalıdır.
- 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet gece yatarken ya da sabah yataktan kalkmadan alınmamalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Oral yolla kullanılır.

1000 mg kalsiyum efervesan tablet yemeklerden hemen önce veya sonra ya da yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Efervesan tabletler bir bardak suda eritilerek içilmelidir. Efervesan tablet suda eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 35-60 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 35 ml/dakika) olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hasta düzenli olarak takip edilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 25 ml/dak.'dan az) doz serum kalsiyum klerensine göre ayarlanmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili yeterli bilgi olmadığından bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

3 yaşından büyük çocuklarda önerilen günlük doz 1000 mg'dır. 3 yaşından küçük çocuklarda önerilen günlük doz 500 mg'dır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Klinik çalışmalarda Alendronatın etkinlik ya da güvenilirlik profillerinin yaşla bağlantılı olarak değişmediği saptanmıştır. Bu nedenle yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez. Fakat bazı yaşlılarda daha fazla duyarlılığa sebep olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

- Özofagus darlığı ve akalazyaya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde,

- Bu ürünün bileşimindeki maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Hipokalsemi (bkz. UYARILAR/ÖNLEMLER),
- En az otuz dakika boyunca dik bir şekilde duramama ya da oturamama durumunda,
- İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde,

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

- Kalsiyum iyonuna veya 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet'in içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Hiperparatiroidizm,
- Aşırı doz vitamin D alımı,
- Akciğer ve göğüs karsinomları, hipernefroma, plazmasitoma gibi tümörler ve kemik metastazının neden olduğu hiperkalsemi,
- Hiperkalsüri,
- Böbrek taşı,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olup diyalizle tedavi edilemeyen hastalar,
- Hiperkalsüri ve/veya hiperkalsemiden dolayı uzun süredir hareket edemeyen hastalarda kontrendikedir

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riski artabilmektedir. Bu nedenle Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır.**

Alendronat büyük ölçüde böbreklerle atıldığından, tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonları incelenmelidir.

Östrojen yetersizliği, yaşlılık ve glukokortikoid kullanımı dışındaki osteoporoz nedenleri göz önünde tutulmalıdır.

Alendronat ile tedaviye başlamadan önce hipokalsemi ve D vitamini eksikliği gibi kalsiyum ve mineral metabolizması bozuklukları tedavi edilmelidir.

Alendronat diğer bifosfonatlarda olduğu gibi üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyonlara neden olabilir. Alendronat aktif üst gastrointestinal problemleri (disfaji, özofageal hastalıklar, gastrit, duodenit ya da ülser gibi) ya da peptik ülser ya da aktif gastrointestinal kanama ya da

pilorooplastiden başka üst gastrointestinal bölgede cerrahi işlem gibi büyük gastrointestinal hastalığı olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Alendronat ile tedavi edilen hastalarda, özofajit, özofagus ülserleri ve özofagus erozyonları ve bunları nadiren izleyen özofagus darlığı gibi özofageal reaksiyonlar (bazen ağır ve hastanın hospitalizasyonunu gerektiren) bildirilmiştir. Bu nedenle doktorlar olası bir özofageal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı ve yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde ilacı kesip, doktora başvurmaları bildirilmelidir.

Ciddi özofageal istenmeyen olay riski, 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tableti aldıktan sonra uzanan ve/veya ilacı bir bardak dolusu su ile almayan ya da özofagus iritasyonunu düşündüren semptomları oluştuğundan sonra ilacı almaya devam eden hastalarda daha fazla görülmektedir. Bu nedenle ilacın nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması ve hastanın anlamasının sağlanması çok önemlidir.

Alendronat ile yapılan kapsamlı klinik çalışmalarda risk artışı görülmemekle beraber nadiren (pazarlama sonrası) mide ve duodenum ülserleri bildirilmiştir; bunların bazıları şiddetli ve komplikasyonludur.

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile ilişkili çene osteonekrozu, öncelikle intravenöz uygulamayı içeren bifosfonat tedavi rejimini alan kanserli hastalarda bildirilmiştir. Ayrıca, bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid almaktadır. Çene osteonekrozu, ayrıca oral bifosfonat alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Eş zamanlı risk faktörleri (örn. kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, zayıf ağız hijyeni, peridontal bozukluk) taşıyan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce uygun bir koruyucu diş hekimliği ile dental değerlendirilmenin yapılması dikkate alınmalıdır.

Tedavi esnasında mümkünse bu hastalar invaziv dental işlemlerden kaçınılmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda dental cerrahi işlem, durumun kötüleşmesine neden olabilir.

Bifosfonat kullanan hastalarda kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, bu semptomlar nadiren şiddetli ve/veya güçsüzleştirici olmuştur. Semptomların başlama zamanı, tedaviye başladıktan bir gün sonrası ile aylar sonrasına kadar değişebilmektedir. Tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda semptomlar düzelmiştir. Aynı ilaç veya bir başka bifosfonat uygulandığında semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Mideye geçişi kolaylaştırmak ve böylece potansiyel özofagus iritasyonlarını azaltmak için hastalar 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tableti bir bardak dolusu suyla yutmali ve en az yarım saat boyunca uzanmadan dik pozisyonda durmalidirlar.

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

Malabsorbsiyonlu hastalar D<sub>3</sub> vitaminini yetersiz absorbe edebilirler.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur şaft) 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 şaft 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.

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

Kontrolsüz şekilde fazla kalsitriol üretimine bağlı hastalık görülen kişilerde (örn. lösemi, lenfoma, sarkoidoz) kullanılması halinde, vitamin D<sub>3</sub> hiperkalsemi ve hiperkalsürinin şiddetini arttırabilir.

Malabsorbsiyonu olan kişilerde yeterli miktarda vitamin D<sub>3</sub> emilimi olmaz.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Hafif derecede hiperkalsürisi olan (yetişkinlerde 7.5 mmol/24sa. ve çocuklarda 0.12-0.15 mmol/kg/24sa.'ten fazla) hastalarda veya böbrek fonksiyonu bozukluğu ya da üriner taş olgusu geçmişi bulunanlarda idrarda kalsiyum itrahi sürekli izlenmelidir. Gerekliğinde doz azaltılmalı ya da tedavi sonlandırılmalıdır. Üriner sistemde taş oluşumuna eğilimli hastalarda bol miktarda sıvı alınması önerilmektedir.

Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür.

Digital alan hastalar hiperkalsemiden korunmalıdır.

Sarkoidozu olan hastalarda vitamin D'nin aktif metabolitine dönüşümünde artış olabileceğinden 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet dikkatli kullanılmalıdır. Bu tip hastalarda serum ve üriner kalsiyumu düzenli gözlenmelidir.

Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu aklorhidri hastalarında görülmektedir; bu tip hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir.

Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesi takip edilmelidir.

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette toplam 12,42 mmol (285,70 mg) sodyum ihtiva eder.

Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder, bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Alendronat sodyum (trihidrat):

Kalsiyum suplemanları/Antiasitler: Kalsiyum suplemanları, antiasitler ve bazı oral yoldan alınan ilaçlar alendronatın absorpsiyonunu engelleyebilirler: Bu yüzden hastalar alendronat aldıktan sonra başka bir ilaç almadan önce en az bir buçuk saat beklemelidirler.

Aspirin: Klinik çalışmalarda günlük 10 mg'dan büyük dozlarda Alendronat tedavisi gören hastalarda Aspirin içeren ürünlerle birlikte kullanımın üst gastrointestinal yan etkilerin oluş sıklığını artırdığı görülmüştür.

Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar: Alendronat nonsteroidal antienflamatuvar ilaç kullanan hastalara uygulanabilir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar gastrointestinal iritasyonlara neden olduğundan Alendronat ile birlikte kullanılması gerektiğinde dikkatli olmalıdır.

Hormon replasman tedavisi (HRT): HRT (östrojen+progestrin) ile birlikte Alendronat kullanımı, bir veya iki yıllık iki çalışmada, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda değerlendirilmiştir. Alendronat ve HRT'nin birlikte kullanımı, her birinin tek başına kullanımına göre kemik kütlesinde daha fazla artışa yol açmış ve aynı zamanda kemik döngüsünde azalma daha fazla olmuştur. Bu çalışmalarda, kombinasyonun güvenilirlik ve tolerabilite profili, her bir ilacinkiyle tutarlı bulunmuştur.

H<sub>2</sub> reseptör blokörleri: İntravenöz yoldan ranitidin uygulandığında oral alendronatın biyoyararlanımı iki katına çıkmıştır. Biyoyararlanımdaki bu artışın klinik önemi ve oral H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle biyoyararlanımda benzer bir artış olup olmayacağı bilinmemektedir.

Kolekalsiferol (Vitamin D3) :

Olestra, mineral yağlar, orlistat ve kolestiramin, kolestipol gibi safra asiti sequestrantları vitamin D emilimini azaltabilir.

Antikonvülsanlar, simetidin ve tiyazidler vitamin D'nin katabolizmasını artırabilir. Hastanın durumuna göre ek vitamin D takviyesi düşünülebilir.

Digoksin ve kardiyak glikozitleri özellikle vitamin D kombinasyonları ile birlikte kullanırken toksisite oluşabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hastaların durumları EKG ile izlenmeli ve serum plazma seviyeleri ölçülmelidir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Kalsiyum tuzları T<sub>4</sub> emilimini azaltabilir bu nedenle levotiroksin alımı ile kalsiyumun alımı arasında en az dört saatlik bir ara olmalıdır.

Polistiren sülfonat ile birlikte kullanımı potasyum bağlanmasını azalttığından birlikte kullanılmamalıdır.

Kalsiyum tuzlarının tetrasiklinler, atenolol, kinolon grubu antibiyotikleri, alendronat, florür içeren preparatlar, demir veya demir içeren preparatlar ve çinko ile birlikte alımını gerektiren

durumlarda bu preparatların absorpsiyonunu azalttığından bu ilaçlarla birlikte kullanımı arasında en az üç saatlik bir ara olmalıdır.

Tiyazid diüretiklerle birlikte yüksek doz kalsiyum, süt-alkali sendromuna ve hiperkalsemiye neden olabilir. Tiyazidlerle birlikte kullanımı sırasında hastanın serum kalsiyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir.

D vitamini de kalsiyumun absorpsiyonunu artırdığı için dikkatli kullanılmalıdır.

Oksalik asit (ıspanak ve ravent bitkisinde bulunur) ve fitik asit (tam tahıllı ürünlerde bulunur) kalsiyumun çözünmeyen tuzlarının emilimini inhibe edebilir. Oksalik ve fitik asitten zengin besinler yiyen hastalar iki saat içinde kalsiyumu almamalıdır.

Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozitlerine karşı duyarlılık dolayısıyla kalp ritmi bozuklukları riski artabilir. Digitalis ve diğer kardiyak glikozitleri ile kalsiyum ve vitamin D kombinasyonlarının birlikte kullanımı sırasında tıbbi gözlem gerekmektedir. Bu hastalarda EKG, kan ve idrardaki kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.

Kalsiyum içeren preparatlar kalsiyum kanallarını doyurarak verapamil gibi kalsiyum kanal blokörlerinin etkinliğini azaltabilir.

Atenolol gibi beta blokörlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokörlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

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

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt etkileri göstermemektedir.

Sıçanlarda gebelik sırasında verilen alendronat, hipokalsemi ile ilişkili distosi (zor doğum)'ye neden olmuştur. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Gebelerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından gebelerdeki yararı fetüs üzerindeki olası risklerin üzerinde ise kullanılmalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Gebelik döneminde günlük alınması gereken kalsiyum dozu 1000-1300 mg'dır. Kalsiyumun günlük dozu 1500 mg'ı aşmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kolekalsiferol ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer. 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Kalsiyum anne süte geçmektedir. Emzirilen çocuk üzerinde bir etki öngörülmemektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Alendronatın günde 5 mg/kg dozları ile yapılan hayvan çalışmalarında fertilite üzerine etkileri tespit edilmemiştir. Vitamin D'nin yüksek dozları ile yapılan hayvan çalışmaları, hiperkalsemi ve üreme toksisitesi göstermiştir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Herhangi olumsuz bir etki bildirilmemiştir. Teratojenik etkisi bulunmamaktadır.

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

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren bilgi bulunmamaktadır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren bilgi bulunmamaktadır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Alendronat ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıda verilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık rapor edilen advers reaksiyonlar üst gastrointestinal rahatsızlıklardır; karın ağrısı, dispepsi, özofageal ülser, disfaji, karında şişkinlik ve asit rejurjitasyon ( $\geq 1/100$  -  $\leq 1/10$ )

### **Sinir sistemi bozuklukları**

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

Yaygın olmayan: Disguzi<sup>†</sup>

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, diyare, gaz, özofageal ülser\*, disfaji\*, karında şişkinlik, asit regürjitasyonu

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, gastrit, özofajit\*, özofageal erozyon\*, melena<sup>†</sup>

Seyrek: Özofagus daralması, orofaringeal ülserasyon, üst gastrointestinal perforasyon, ülserler, kanama<sup>§</sup>

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

Yaygın: Alopesi,\* pruritus\*

Yaygın olmayan: Raş, eritem

Seyrek: Fotosensitivite ile birlikte raş,

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz dahil ciddi cilt reaksiyonları.<sup>‡</sup>

### **Kas- iskelet sistemi ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Kemik, kas ya da eklemlerde ağrı,

Yaygın: Eklemlerde şişlik<sup>†</sup>

Seyrek: Çene osteonekrozu,<sup>§†</sup> proksimal femoral shaftta kırık<sup>§†</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Semptomatik hipokalsemi (sıklıkla predispozan faktörlerle ilişkilidir)<sup>§</sup>

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üveit, sklerit, episklerit.

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

Yaygın: Vertigo<sup>†</sup>

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

Yaygın: Asteni,\* periferik ödem\*

Yaygın olmayan: Tedavi başlangıcında akut faz yanıtında görülen geçici semptomlar (miyalji, malez ve nadiren ateş)

§ Bakınız bölüm 4.4

\* Bakınız bölüm 4.2 & 4.4

† Sıklık ilaç ve plasebo grubunda benzerdir.

‡Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi ve hiperkalsüri

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Konstipasyon, dispepsi, flatulans, bulantı, karın ağrısı ve diyare

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

Seyrek: Pruritus, raş ve ürtiker\*

\*Özellikle alerji öyküsü olan hastalarda ürtiker rapor edilmiştir.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Alendronat sodyum (trihidrat)

Alendronat ile doz aşımına dair spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve mide bozukluğu, mide yanması, özofajit, gastrit ya da ülser gibi üst gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Alendronatı bağlamak için süt ya da antiasit verilmelidir. Özofageal iritasyon riskinden dolayı hasta kusmaya teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

Diyalizin bir faydası yoktur.

Hipokalsemi durumunda gerekirse I.V. kalsiyum tedavisi uygulanmalıdır.

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

Genellikle sağlıklı yetişkinlerde 10.000 IU günlük doz ile yapılan kronik terapilerde vitamin D toksisitesi bildirilmemiştir. Sağlıklı yetişkinlerde günlük 4000 IU doz D<sub>3</sub> vitamini ile yapılan beş aylık klinik çalışmalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri görülmemiştir. D vitamini toksisitesi belirti ve semptomları; hiperkalsemi, hiperkalsüri, anoreksi, mide bulantısı, kusma, poliüri, polidipsi, güçsüzlük ve uyuşukluktur. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda standart

tedavi, besinlerle alınan kalsiyumun kesilmesi, hidratlama ve sistemik glukokortikoidler alınması yoluyla yapılır. Diyalizin faydası yoktur.

## Kalsiyum

Aşırı doz alımı gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Aşırı dozda D vitamini tedavisi altındaki hastalarda hiperkalsemi oluşması beklenir. Hiperkalsemi semptomları anoreksi, susama, bulantı, kusma, polidipsi, poliüri ve konstipasyon, karın ağrısı, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk, ruhsal bozukluk, kemik ağrısı, nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve ağır vakalarda kardiyak aritmidir. Ekstrem hiperkalsemi durumunda koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Uzun süreli yüksek dozlarda kalsiyum alımı dönüşümsüz böbrek hasarına ve yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olabilir.

Hiperkalsemi tedavisi: Kalsiyum tedavisi sonlandırılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, lityum, vitamin A, vitamin D ve glikozid tedavisi uygulanıyorsa bu tedavilerde kesilmelidir. Hiperkalseminin şiddetine göre lup diüretiklerin tek başına veya birlikte kombine tedavisi, bifosfonatlar, kalsitonin ve kortikosteroidler ile tedavi düşünülmelidir. Serum elektrolitleri, böbrek fonksiyonu ve diürezis izlenmelidir. Ağır vakalarda EKG ve CVP takip edilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05BB03

Alendronat sodyum (trihidrat):

Alendronat sodyum, yeni jenerasyon bir bifosfonattır. Beyaz, kristalize, higroskopik olmayan bir tozdur. Suda çözünür, alkolde zor çözünür ve kloroformda çözünmez. Alendronat, osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunun spesifik bir inhibitörü olarak etki eden bir bifosfonat olup pirofosfat analogudur. Bifosfonatlar, kemikte bulunan hidroksiapatite bağlanan pirofosfatın sentetik analogudur.

Bifosfonatlar P-C-P bağı içerdiklerinden enzimatik hidrolize dirençlidirler. Bifosfonatlar arasında en güçlü kemik rezorpsiyon inhibisyonu yapanlardan biri alendronattır. Alendronat mineralizasyon defektine neden olmadığı için birçok iskelet hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoporoz, paget hastalığı ve malignitelere bağlı hümorale hiperkalsemi tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.

Bifosfonatlar in vitro olarak kalsiyum fosfat kristallerinin büyüme ve dissolüsyonunu, in vivo olarak da osteoklasta bağlı kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Hücresel düzeyde alendronat kemik rezorbsiyonu bölgelerinde, özellikle osteoklastların altında yerleşme eğilimindedir. Osteoklastlar normal olarak kemik yüzeyine tutunur ancak aktif rezorbsiyonun göstergesi olan kabarık kenarlıklardan yoksundur. Alendronat osteoklastın bağlanmasına müdahale etmez ancak osteoklastın aktivitesini inhibe eder. Sıçanlarda radyoaktif [<sup>3</sup>H] kullanılarak yapılan çalışmada, alendronatın osteoklast yüzeyine tutulmasının osteoblast yüzeyine tutulmasından 10 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

**Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>):**

Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>), kalsiyum düzenleyici hormon kalsitriolün doğal prekürsörü olan sekosteroldür. Beyaz, kristalize kokusuz bir tozdur. Suda çözünmez, organik çözücülerde çözünür ve bitkisel yağlarda az çözünür.

D<sub>3</sub> vitamini ultraviyole ışığı ile previtamin D<sub>3</sub>'ün 7-dehidrokolesterolun fotokimyasal konversiyonu yoluyla ciltte meydana gelir. Bu vitamin D<sub>3</sub>'ün enzimatik olmayan izomerizasyonu ile tamamlanır.

Güneş ışığı yokluğunda vitamin D<sub>3</sub> esansiyel besleyici elemanıdır. Derideki D<sub>3</sub> vitamini ve diyet yolu ile alınan D<sub>3</sub> vitamini (şilomikronlara absorbe edilen) karaciğerde 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e dönüşür.

Karaciğerde 1,25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> (kalsitriol) aktif kalsiyum mobilize edici hormona konversiyonu hem paratiroid hormonu hem de hipopotasemi ile stimüle edilir. 1,25-dihidroksivitaminin ana etkisi serum kalsiyumu, böbrek kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik yapısını ve kemik rezorbsiyonunu düzenleyen kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan absorpsiyonunu artırır.

D vitamini normal kemik oluşumu için gereklidir. Vitamin D eksikliğinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, irritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve adele kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D vitamini eksikliğinden dolayı olabilir. Daha ileri eksiklik vakalarında sekonder hiperparatiroidizm, hipofosfatemi, proksimal adele zayıflaması ve osteomalazi, osteoporozlu kişilerde düşme ve kırıkların artması riski meydana gelir. Bu vitamin, kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir öneme sahiptir.

**Kalsiyum:**

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan mineral olup kemik, diş, sinir, kas, kalp kası fonksiyonlarında ve kanda pıhtılaşma mekanizması üzerinde önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının düzenli işlevi için gerekli bir esansiyel mineraldir. Plazmada kalsiyum 8.5 – 10.4 mg/dl arasında bulunmaktadır. Albümin başta olmak üzere, serumdaki konsantrasyonun %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Serumdaki konsantrasyonun %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonik tamponlarla kompleks oluşturur.

Oral yoldan kalsiyum alınması kalsiyum eksikliğinde iskeletin yeniden mineralizasyonunu sağlar.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Alendronat sodyum (trihidrat):

#### 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.

Alendronat sodyum+vitamin D<sub>3</sub> kombinasyonundaki alendronat 70mg alendronat sodyuma biyoeşdeğerdir.

Standart bir kahvaltıdan yarım ya da bir saat önce alendronat alınması biyoyararlanımı benzer şekilde azaltır (yaklaşık % 40). Osteoporoz çalışmalarında alendronat sodyum günün ilk yiyecek ya da içeceğinden en az otuz dakika önce alındığında etkin olmuştur. Alendronat standart bir kahvaltı ile birlikte veya sonraki 2 saat içinde alındığında biyoyararlanımı çok düşüktür, kahve ya da portakal suyuyla alındığında biyoyararlanım yaklaşık % 60 azalır.

Sağlıklı gönüllülerde, oral prednizon (beş gün için günde üç kez 20 mg) alendronatın oral biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir değişiklik yaratmamıştır (ortalama artış aralığı %20-44).

#### Dağılım:

Sıçanlarda yapılan prelinik çalışmalarda alendronat 1mg/kg IV verildiğinde yumuşak dokulara dağıldığı gösterilmiştir ancak daha sonra hızla kemiklere tekrar dağılır ve idrar ile

atılır. İnsanlarda kemik dışı ortalama sabit durum dağılım hacmi en az 28 L'dir. İlacın terapötik oral dozlarını takiben plazma konsantrasyonu, analitik tayinler için oldukça düşüktür (5 ng/ml'den az). İnsan plazmasındaki protein bağlanma oranı yaklaşık % 78'dir.

#### Biyotransformasyon:

Alendronatın insanlarda ya da hayvanlarda metabolize olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

#### Eliminasyon:

Alendronatın [<sup>14</sup>C] tek bir intravenöz (I.V.) dozunu takiben radyoaktivitenin %50'si 72 saat içinde idrara geçer ve dışkıya çok az radyoaktivite geçer ya da hiç geçmez. Tek bir 10 mg dozluk intravenöz (I.V.) Alendronat uygulamasını takiben alendronatın renal klerensi 71 ml/dakika'dır (%64,78;90 güvenilirlik aralığı [GA] ) ve sistemik klerens 200 ml/dakika'yı geçmez. Alendronatın I.V. uygulamayı takiben 6 saat içinde plazma konsantrasyonları %95'ten daha fazla azalmıştır. Radyoaktivite dışkıda ya çok az bulunmuş ya da hiç bulunmamıştır. İnsanlarda terminal yarılanma ömrünün 10 yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu, alendronatın iskeletten serbest bırakıldığını ortaya koymaktadır

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Alendronatın idrardan geri alınımı doz ile doğru orantılı olduğundan, emilim ve dağılımının 5 mg ve 80 mg doz aralığında doğrusal olduğu düşünülmektedir.

Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>):

#### Emilim:

İlaç gece aç karnına ve standart sabah kahvaltısından iki saat önce alındığında Vit D<sub>3</sub> EAA 1-120 saat (serum konsantrasyon zaman eğri altı alan) 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D<sub>3</sub> vitamininin maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) 5.9 ng/mL olmuş ve maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12 saatte (tmaks) ulaşmıştır. Alendronat sodyum (trihidrat) ile birlikte alınan 5600 I.U. vitamin D<sub>3</sub>'ün biyoyararlanımı vitamin D<sub>3</sub>'ün tek başına alınması ile aynıdır.

#### Dağılım:

Emilimin ardından Vitamin D<sub>3</sub> kanda şilomikronların içine girer. Hızla karaciğere dağılır ve 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur. Az miktarda adipoz dokuya dağılır ve daha sonra dolaşıma salınmak için burada vitamin D<sub>3</sub> olarak depo edilir. Dolaşıma geçen vitamin D<sub>3</sub>, vitamin D bağlama proteinine bağlanır.

### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

Radyoaktif D<sub>3</sub> vitamininin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, 48 saat sonra radyoaktivitenin ortalama üriner atılımı %2.4 ve 4 gün sonra radyoaktivitenin ortalama dışkı ile atılımı %4.9 olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir. 70 mg Alendronat/5600 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet oral bir dozunu takiben serumdaki D<sub>3</sub> vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı bireylerde, Vitamin D çok yüksek dozlara kadar lineer bir emilim gösterir. Ancak endojen vitamin D miktarı, emilim bozuklukları, gıda alımı ve genetik durum vitamin D emilimini etkiler.

### Kalsiyum:

#### Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi barsak mukozası tarafından gerçekleştirilir. D vitamini kalsiyumun barsaklardan aktif bir şekilde emilmesini ve kemikler tarafından alınmasını sağlar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Normal erişkinlerde absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), barsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığından net absorpsiyon 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla itrah edilen miktara eşittir.

#### Dağılım:

Kalsiyumun büyük bir bölümü kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu teşkil ederler. Kemiklerle vücut sıvıları arasında devamlı kalsiyum alışverişi yapılır; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum hamilelik süresinde plasentadan geçer, emzirme döneminde ise anne sütüne karışır.

### Biyotransformasyon:

Kalsiyum metabolik fonksiyonları açısından hayati önem taşıdığı için, beslenme yetersizliği veya diğer sebeplerden dolayı kalsiyum dengesinde bozulma meydana geldiğinde, kemikteki depolanmış kalsiyum vücudun ihtiyacı olan kalsiyumu sağlamak için kullanılmaya başlar. Bu

yüzden, kemiğin normal mineralizasyonu yeterli derecede sağlanan toplam vücuttaki kalsiyum miktarına bağlıdır.

#### Eliminasyon:

İyonize kalsiyumun %80'i dışkı ile kısmi olarak da idrarla atılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı laktasyon sırasında süte karışır, ayrıca çok az bir miktarı ter ile atılmaktadır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan sıçanlarla gerçekleştirilen prelinik çalışmalar plazma, böbrekler, dalak ve tibiadaki ilaç konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir. Sağlıklı kontrollerde kemiklerde birikmeyen dozun hızla idrarla atıldığı saptanmıştır. Genç erkek sıçanlarda 3 haftalık dozlama ile intravenöz yoldan toplam 35 mg/kg uygulandığında kemiklerde doyunluğa ulaştığına dair kanıt bulunmamıştır. Her ne kadar klinik bilgi mevcut değilse de hayvanlarda olduğu gibi böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda böbrekler yoluyla alendronat atılımının azalması olasıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda kemiklerde alendronat birikiminin daha yüksek olması beklenmektedir.

Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 35-60 ml/dk) doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek yetmezliğinde alendronat kullanımıyla ilişkili veri mevcut olmadığından ağır böbrek yetmezliği olanlarda alendronat kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> metabolitini oluşturma yetisi azalacaktır.

#### Karaciğer yetmezliği:

Alendronat metabolize olmadığı ve safra ile atılmadığından karaciğer yetmezliği olan hastalarda gerçekleştirilen bir çalışma bulunmamaktadır. Doz ayarlaması gerekmez.

D<sub>3</sub> vitamini yetersiz safra üretimine bağlı malabsorpsiyonu olan hastalarda yeterli oranda emilmeyebilir.

#### Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda alendronatın oral biyoyararlanımı yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur. Bununla birlikte alendronat çocuklarda kullanılmamalıdır.

### Geriyatrik popülasyon:

Alendronatın biyoyararlanımı ve dispozisyonu (üriner atılım) yaşlı ve daha genç hastalarda benzer bulunmuştur. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yaşlılarda D<sub>3</sub> vitamini gereksinimi artar.

### Cinsiyet:

Biyoyararlanımı ve I.V. alendronat dozunun idrar ile atılan fraksiyonu erkek ve kadınlarda benzer bulunmuştur.

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

Alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile toksikolojik çalışmalar yapılmamıştır.

Alendronat sodyum (trihidrat):

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisitesi ve karsinojenik potansiyeli üzerine yapılan çalışmalara dayanarak insanlar için zararlı etkilerinin olmadığı toksikolojik veriler ile bildirilmiştir. Sıçanlardaki çalışmalar, gebelik döneminde alendronat ile tedavinin hiperkalsemi ile ilişkili distosiye neden olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda, yüksek doz verilen sıçanlar, tam olmayan fetal ossifikasyon insidansında artış göstermiştir. İnsanlardaki sıklığı bilinmemektedir.

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>):

Hayvan çalışmalarında insanlara verilen dozlardan daha yüksek dozlarda verildiğinde üreme toksisitesi gözlenmiştir.

Kalsiyum:

Kalsiyum karbonat özellikleri iyi bilinen ve yaygın kullanılan maddelerdir. Uzun süredir klinik çalışmalarda ve tedavilerde kullanılmaktadır. Toksikite, genellikle kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi sonucunda gelişir

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

70 mg Alendronat/5600 mg Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Sitrik Asit Anhidrus

Sodyum Karbonat

Sodyum Hidrojen Karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

PEG 6000

Aspartam (E 951)

Limon aroması

1000 mg kalsiyum efervesan tablet:

Sitrik Asit Anhidrus

Laktoz monohidrat

Povidon K25

Sodyum sakkarin

Aspartam (E 951)

PEG 6000

Portakal aroması

Simetikon emülsiyon

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

FİXOSS Tedavi Paketi; 70 mg Alendronat / 5600 IU Vitamin D3 efervesan tablet (4 efervesan tablet, strip ambalajda) ve 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet (24 (4 x 6) efervesan tablet, plastik tp silikajelli plastik kapak) ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İř Merkezi

Bağımsız Bölüm No: 8 Tozkoparan

Güngören/İSTANBUL

Tel: 0212 481 76 41

Fax: 0212 481 76 41

e-mail: [info@inventimilac.com.tr](mailto:info@inventimilac.com.tr)

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

240/67

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

İlk ruhsat tarihi: 22.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ**