

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSTEOCAL® 12 mg / 1000 mg / 880 IU efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 12 mg alendronik asit'e eşdeğer 15.67 mg alendronat sodyum, 1000 mg kalsiyum'a eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D<sub>3</sub> içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	304.24 mg
Sodyum sakkarin	20.00 mg
Sodyum siklamat	55.00 mg
Laktoz monohidrat	233.38 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Önerilen doz, günde bir defa 1 efervesan tablet (12 mg/1000 mg/880 IU)'tir.

Osteoporoz hastalığının doğasına bağlı olarak OSTEOCAL uzun süre kullanılır.

##### Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek, bekletmeden içilir.

OSTEOCAL efervesan tablet günün ilk yiyecek, içecek veya ilacından en az 30 dakika önce alınmalıdır. Diğer içecekler (maden suyu da dahil), yiyecekler ve bazı ilaçlar OSTEOCAL'ın emilimini azaltabilirler.

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

- OSTEOCAL yalnızca, sabah yataktan kalktıktan sonra tam dolu bir bardak su ile içilmelidir.
- Hastalar, orofarengial ülserasyon nedeniyle efervesan tableti çiğnememeli ya da ağızlarında çözünmesi için bekletmemelidir.
- Hastalar, OSTEOCAL aldıktan sonra en az 30 dakika boyunca ve günün ilk öğününden önce uzanmamalıdır.

- Hastalar, OSTEOCAL'ı aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmadan dik pozisyonda durmalıdır.
- OSTEOCAL, gece yatarken ya da sabah yataktan kalkmadan alınmamalıdır.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

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

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Alendronata, kalsiyuma ve kolekalsiferole (vitamin D<sub>3</sub>) ya da OSTEOCAL'ın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Özofagus darlığı ve akalazya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormallikleri,
- En az otuz dakika boyunca dik bir şekilde duramama ya da oturamama,
- Hipokalsemi,
- Hipervitaminoz D,
- Nefrolitiazis (böbrek taşı),
- Ürolitiazis (idrar yolu taşı),
- Hiperkalsiüri, hiperkalsemi,
- Dehidratasyon,
- Gastrointestinal kanama, gastrointestinal tıkanma, peptik ülser hastalığı,
- İleus,
- Primer hiperparatiroidizm,
- Konstipasyon (kabızlık),
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu.

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

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda, bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

Alendronat, üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilir. Disfaji, özofageal hastalık, gastrit, duodenit, ülser, veya geçen bir yıl içerisinde; peptik ülser, aktif gastrointestinal kanama, veya piloroplasti hariç üst 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 özofageal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı olgularda bu reaksiyonlar ağır olmuş ve hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirmiştir. Dolayısıyla, hekimler olası bir özofageal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, yutkunmada güçlük veya retrosternal ağrı, yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde ilacı kesip, hekime başvurmaları bildirilmelidir.

Ciddi özofageal istenmeyen olay riski, OSTEOCAL aldıktan sonra uzanan ve/veya özofagus iritasyonunu düşündüren semptomlar oluştuğundan 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 görülme riskinin artabileceği söylenmelidir.

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

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

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.

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.

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

Östrojen eksikliği ve yaşlanma dışında 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 şekilde tedavi edilmelidir. Bu durumdaki hastalarda, serum kalsiyumu ve hipokalsemi semptomları OSTEONAL 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 malabsorpsiyonu) hastalarda ortaya çıkar ve bazen şiddetlidir.

Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu en fazla mide asit salgısının olmadığı hastalarda görülmektedir; fakat bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir. Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesini takip etmek amacıyla protein seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür.

Kardiyak glikozidleri kullanan hastalar hiperkalsemiden korunmalıdır.

OSTEONAL, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

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 yetersiz absorbe edebilirler.

Sodyum uyarısı;

Her bir efervesan tablet 3.99 mmol (91.8 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Laktoz uyarısı;

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Antiasitler: Birlikte alındığında, antiasitler ve bazı oral yoldan alınan ilaçlar alendronatın absorpsiyonunu engelleyebilirler. Bu yüzden hastalar OSTEOCAL aldıktan sonra başka bir ilaç almadan önce, en az yarım saat beklemelidirler.

Hormon replasman tedavisi (HRT): HRT (östrojen+progestin) 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 ilacınkiyle tutarlı bulunmuştur.

Non-Steroidale Antiinflatuvar İlaçlar: Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar gastrointestinal iritasyonlara neden olduğundan, OSTEOCAL ile birlikte kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

Alendronat ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamakla birlikte klinik çalışmalarda alendronat, sık reçetelenen çok sayıda ilaçla birlikte, klinik olarak istenmeyen bir etkileşim olmaksızın kullanılmıştır.

Yüksek dozlarda kalsiyumun tiazid diüretikleri ile birlikte kullanımı hiperkalsemi riskini artırabilir.

Vitamin D'nin, diğer D vitaminleri veya analogları ile birlikte kullanımı toksisite potansiyelini artırabilir.

OSTEOCAL ile birlikte kullanıldıklarında tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin, bifosfonatların emilimi ve etkinlikleri azalabilir.

OSTEOCAL ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.

Kalsiyum tuzları T<sub>4</sub> emilimini azaltabilir, bu nedenle levotiroksin kullananlarda 4 saat ara ile kullanılmalıdır.

OSTEOCAL ile diğler ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.

Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozidlere karşı duyarlılık, dolayısıyla kalp ritmi bozuklukları riski artabilir. 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 değıştirebilir.

OSTEOCAL çinkonun emilimini azaltabilir.

OSTEOCAL, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.

Fenitoin ve barbitüratlar vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı vitamin D emilimini azaltabilir.

Plazma konsantrasyonunu etkileyeceğı için kalsiyum içeren diğler ilaçlar ve besinler ile birlikte kullanılmamalıdır.

Levotroksin içeren ilaçların kalsiyum karbonat ile birlikte alındığında emilimi bozulduğundan, iki ilacın en az 4 saat ara verilerek alınması gerekmektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

Gebelik kategorisi: C'dir.

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

OSTEOCAL'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Kalsiyum/vitamin D<sub>3</sub> ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya doğum sonrası gelişim üzerinde direkt etkiler bakımından yetersiz olmakla birlikte, alendronat ile yapılan çalışmalarda doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler görülmemiştir.

### **Gebelik dönemi**

OSTEOCAL postmenopozal kadınlarda kullanım içindir. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

## **Laktasyon dönemi**

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kalsiyum, kolekalsiferol ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer.

Emziren kadınlarda OSTEOCAL kullanılmamalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

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. Kalsiyumun üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

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

Alendronat kullanımı ile belli hastaların araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilen bazı advers reaksiyonlar bildirilmiştir. OSTEOCAL'a karşı bireysel cevaplar farklı olabilir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### Alendronat ile ilişkili:

Dokuz büyük klinik çalışmada (n=5.886), alendronat ile çalışılmıştır. Post-menopozal kadınlarda 5 yıla kadar süren uzun dönemli çalışma verileri toplanmıştır. Çalışmalarda osteoporozlu erkekler, glukokortikoid kullanan erkek ve kadınların 2 yıllık güvenilirlik verileri elde edilmiştir.

Aşağıda verilen advers ilaç reaksiyonları, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir:

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 ( $< 1/10.000$ ; izole olgular dahil)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi\*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Üveit, sklerit, episklerit

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, diyare, flatulans, özofageal ülser\*, disfaji\*, abdominal distansiyon, asit regürjitasyonu

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, gastrit, özofajit\*, özofageal erozyon\*, melena

Seyrek: Özofageal darlık\*, orofaringeal ülserasyon\*, üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülser, kanama)\*

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

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit, eritem

Seyrek: Işığa duyarlılık ile döküntü

Çok seyrek ve izole olgular: Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz dahil ciddi cilt reaksiyonları

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

Yaygın: Kas-iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı

Seyrek: Çene osteonekrozu\*, şiddetli kas-iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı\*, atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)

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

Seyrek: Tipik olarak tedavinin başlangıcı ile ilişkili, akut-faz yanıtında olduğu gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık ve nadiren ateş)

\*Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4.

Pazarlama sonrası görülen yan etkiler (sıklığı bilinmiyor):

**Sinir sistemi bozuklukları:** Baş dönmesi, disguzi

**Kulak ve iç kulak bozuklukları:** Vertigo

**Deri ve deri altı doku bozuklukları:** Alopesi

**Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları:** Eklemlerde şişkinlik

**Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:** Asteni, periferik ödem

Laboratuvar Test Bulguları

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)] ile benzer olmuştur.

Kalsiyum ve Vitamin D<sub>3</sub> ile ilişkili:

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve hipofosfatemi

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Seyrek: Kabızlık, flatülans, bulantı, karın ağrısı, ishal

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

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

Ayrıca kalsiyum-vitamin D<sub>3</sub> kullanan hastalarda nadiren de olsa baş ağrısı, süt alkali sendromu ya da aşırı kullanıma bağlı olarak böbrek taşı, iştahsızlık, rebound asit salımı, şişkinlik, laksatif etki, kusma, ağız kuruluğu, peptik ülser, geğirme, gastrik aşırı salgı, kemik ağrısı, kas zafiyeti, uyku hali ve konfüzyon görülebilir. Yüksek doz alan hastalarda veya

böbrek diyalizi gören hastalarda alkaloz oluşabilir. Fosfat bağlayıcı olarak uzun süre kullanıldığında bazen doku kalsifikasyonu görülebilir.

Gece idrara çıkmada artış, metalik tat gibi yan etkiler görülebilir.

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:

Alendronat sodyum (trihidrat) doz aşımının tedavisiyle ilgili mevcut spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatem 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 kusmaya teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

##### Kalsiyum ve vitamin D<sub>3</sub>:

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi >12 mg/dL'ye (>3.00 mmol/L) kadar çıkınca duygusallıkta artış, konfüzyon, deliryum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de QTc aralığının kısalmış olduğu görülür ve kardiyak aritmi meydana gelebilir. 18 mg/dL'ye (4.50 mmol/L) kadar ulaşan hiperkalsemik şok, renal yetmezlik ve ölüme sebep olabilir.

Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir; orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda intravenöz (IV) izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya IV fosfat uygulanır. D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir.

Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlanabilir.

Kardiyak aritmiler, kardiyak monitorizasyon eşliğinde düşük dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Alendronik asit, kalsiyum ve kolekalsiferol (Ardışık preparatlar)

ATC kodu: M05BB05

Alendronat sodyum

Alendronat sodyum, yeni jenerasyon bir bifosfonattır. Beyaz, kristalize, higroskopik olmayan bir tozdur. Suda çözünür, alkolde zor çözünür ve kloroformda çözünmez.

Alendronat, osteoklasta bağı 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 bağı hü moral hiperkalsemi tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.

Bifosfonatlar in vitro olarak kalsiyum fosfat kristallerinin büyüme ve dissolüsyonunu, in vivo olarak da osteoklasta bağı kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Hücresel düzeyde alendronat kemik rezorpsiyonu bölgelerinde, özellikle osteoklastların altında yerleşme eğilimindedir. Osteoklastlar normal olarak kemik yüzeyine tutunur ancak aktif rezorpsiyonun 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.

### **Klinik etkinlik ve güvenlilik**

Postmenopozal kadınlarda osteoporoz

Osteoporoz, kırık riskinin artmasına yol açan düşük kemik kütlesiyle karakterizedir. Hem kadın hem de erkeklerde oluşur, ancak daha çok kadınlarda menopozdan sonra, kemik döngüsünün arttığı ve kemik rezorpsiyon hızının kemik oluşum hızını aştığı dönemde daha sık görülür. Bu değişiklikler 50 yaşın üzerindeki kadınların anlamlı bir oranında progresif kemik kaybına ve osteoporozla neden olmaktadır. Bunun sonucunda sıklıkla kalça, omur, el bileği kırıkları oluşmaktadır. 50 - 90 yaş arasındaki kadınlarda kalça kırığı riski 50 kat, omur kırığı riski ise 15 - 30 kat artar. 50 yaşındaki kadınların yaklaşık %40'ının osteoporozla bağı bir veya birden fazla omur, kalça ya da el bileği kırığı ile karşılaştığı tahmin edilmektedir.

Menopoz sonrası kadınlarda alendronatın kemik kütlesi ve kırık insidansına etkisi, aynı şekilde dizayn edilmiş iki başlangıç etkililik çalışmasında (n=994) ve Kırık Aralıkları Çalışmasında (FIT; n=6,459) değerlendirilmiştir.

Başlangıç etkililik çalışmasında alendronat 10 mg/gün ile ortalama kemik mineral yoğunluğu (KMY) plaseboya göreceli olarak 3 yılda %8.8, %5.9 ve %7.8 olarak omurga, femur boynu ve trokanterde ardışık olarak artar. Aynı zamanda toplam vücut KMY'si belirgin bir şekilde artar. Alendronatla tedavi edilen hastalarda bir veya daha fazla vertebra kırığı görülme oranı, plasebo tedavisine göre relatif olarak %48 (alendronat %3.2 ve plasebo %6.2) azalmıştır. 2 yıllık uzatma çalışmasında omurga ve trokanterdeki KMY artmaya devam etmiş ve femur boynu ile toplam vücutta sabit olarak devam etmiştir.

FIT çalışması, iki plasebo kontrollü çalışmayı kapsamaktadır: Başlangıçta en az 1 vertebral kırığı olan 2027 hastanın dahil edildiği 3 yıllık bir çalışma; ve başlangıçta vertebral kırığı olmayıp düşük kemik yoğunluğu olan %37'si osteoporozlu 4432 hastanın dahil edildiği 4 yıllık bir çalışma. Her iki çalışmadaki osteoporozlu hastaların tümünde alendronat; en az 1

yeni vertebral kırık oluşma insidansını %48, çoklu vertebral kırık oluşma insidansını %87, en az 1 yeni ağırlı vertebral kırık oluşma insidansını %45, herhangi yeni ağırlı kırık oluşma insidansını %31, kalça kırığı oluşma insidansını %54 oranında azaltmıştır. Çalışma sonuçları alendronatın, osteoporotik kırıkların en fazla görüldüğü bölgeler olan omurga ve kalça dahil, kırık insidansını devamlı biçimde azalttığını göstermiştir.

#### Erkeklerde osteoporoz

Postmenopozal kadınlara göre erkeklerde osteoporozla daha az rastlanılmasına karşın erkeklerde osteoporozla bağlı kırıklar daha sık meydana gelmektedir.

İki yıl süren bir çalışmada, osteoporozlu erkeklerde (31-87 yaş; ortalama 63) 10 mg/gün alendronatın etkinliği gösterilmiştir. İki yılda, plaseboya kıyasla alendronat 10 mg/gün alan erkeklerdeki KMY artışı şöyle olmuştur: Bel omurgası %5.3, femoral boyun %2.6, trokanter %3.1, total vücut % 1.6. Alendronat yaş, ırk, gonadal fonksiyon, başlangıçtaki kemik döngüsü hızı ve başlangıçtaki KMY'den bağımsız olarak etkili olmuştur. Postmenopozal kadınlarda yürütülmüş daha büyük çalışmalarla uyumlu olarak, plaseboya kıyasla 10 mg/gün alendronat alan 127 erkekte yeni vertebral kırık oluşma insidansı (%7.1 vs % 0.8) ve ayrıca boy kısalması (-2.4 vs -0.6 mm) azalmıştır.

#### 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.

#### D Vitamini

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferol'dür (D<sub>2</sub> vitamini). Bu madde bir ön-vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferol'e (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidrosillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferol'dür (D<sub>3</sub> vitamini). Bu madde dışarıdan alınamaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5 $\alpha$ -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterol'un cildin güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20–50 pg/mL kadardır; vitamin D'den oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde, bağırsaktan

kalsiyum emilimini artıran etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferol'den gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol, kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin toplam kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6–8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5–2 gün geçmesi gerekir.

Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D<sub>3</sub> vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D<sub>3</sub> vitamini, olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve kas kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, dış çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D<sub>3</sub> vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

Sağlıklı bireylerin “günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar” ve “günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)” aşağıdaki gibidir:

	1–3 Yaş	4–8 Yaş	Erişkin Kadın	Erişkin Erkek	Gebelik Dönemi	Emzirme Dönemi
<b>Kalsiyum (mg)</b>	500 2500*	800 2500*	1000–1300 2500*	1000–1300 2500*	1000–1300 2500*	1000–1300 2500*
<b>D Vitamini (IU)</b>	200 2000*	200 2000*	200–600 2000*	200 2000*	200 2000*	200 2000*

\* Üst Limit

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Alendronat sodyum (trihidrat): İntravenöz referans dozuna relatif olarak bir gece aç kaldıktan sonra, standart bir kahvaltıdan iki saat önce 5-40 mg arası değişen dozlarda alındığında alendronatın kadınlarda ortalama oral biyoyararlanımı %0.7'dir. Biyoyararlanım, alendronat standart bir kahvaltıdan yarım saat veya bir saat önce uygulandığında benzer şekilde yaklaşık %0.46 ve %0.39 azalır. Osteoporoz çalışmalarında alendronat günün ilk öğününden yarım saat önce uygulandığında etkilidir.

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

Sağlıklı gönüllülerde oral prednizon (20 mg, beş gün boyunca günde üç kez) verildiğinde alendronatın biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir (ortalama artış %20 ile %44 arasındadır).

**Kalsiyum:** İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artır. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun emilimi hormon denetimi altındadır. Emilim oranı yaşla birlikte azalır, hipokalsemik durumlarda ise artar. Normal erişkinlerde emilen (ortalama 360 mg) kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), bağırsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığı için net emilim 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla atılan miktara eşittir.

**D Vitamini:** D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D<sub>3</sub> vitamini daha çabuk ve daha fazla emilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin emilimi azalır. Emilen D vitaminlerinin büyük kısmı şilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

#### Dağılım:

**Alendronat sodyum (trihidrat):** Sıçanlarda yapılan çalışmalar, alendronatın 1 mg/kg intravenöz uygulamasını takiben geçici olarak yumuşak dokulara dağıldığını göstermektedir. Fakat daha sonra hızlıca tekrar kemiklere dağılır veya idrarla atılır. Dağılımın ortalama sabit durum hacmi kemiklerde yaygın olup, insanlarda en az 28 litredir. Terapötik oral dozu takiben ilacın plazmadaki konsantrasyonu analitik olarak belirlenebilirlikten uzaktır (<5 ng/ml). İnsan plazmasında proteinlere bağlanma yaklaşık %78'dir.

**Kalsiyum:** Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000 mg) kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu oluşturur. Kemiklerle, vücut sıvıları arasında sürekli kalsiyum sirkülasyonu söz konusudur; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum gebelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

**D Vitamini:** D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir D vitamini-bağlayan protein tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir; bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25-(OH)<sub>2</sub> metabolitinininki 3-5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin depo görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu depo sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

#### Biyotransformasyon:

**Alendronat sodyum (trihidrat):** Alendronatın insanlarda ya da hayvanlarda metabolize olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

**Kalsiyum:** Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek vücuttan atılır.

D Vitamin: Vitamin D<sub>3</sub> hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 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:

Alendronat sodyum (trihidrat): Alendronatın [<sup>14</sup>C] tek bir IV dozunu takiben radyoaktivitenin %50'si 72 saat içinde idrara geçer ve dışkıya çok az radyoaktivite geçer ya da hiç geçmez. Tek bir 10 mg dozlu IV alendronat uygulamasını takiben, renal klerensi 71 ml/dak'dır ve sistemik klerens 200 ml/dak'yı geçmez. Alendronatın IV uygulamasından 6 saat sonra, plazma konsantrasyonu başlangıç değerinin % 5'ine düşer. 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 etkileşmediği düşünülmektedir.

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

D Vitamin: D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> enterohepatik dolaşıma girerler.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Alendronat: Alendronat 5-80 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Kalsiyum: Kalsiyum Emilimi, vitamin D miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

D Vitamin: Normal 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.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezliği:

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 böbrekler yoluyla eliminasyonunu azaltacağı düşünülmektedir. Bundan dolayı böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda alendronatın kemikte daha fazla birikmesi beklenebilir (bkz. bölüm 4.2).

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.

### Yaş:

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

### Cinsiyet:

Alendronatın biyoyararlanımı ve intravenöz dozla idrardan atılan fraksiyonu, erkek ve kadınlarda benzer bulunmuştur.

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

Alendronat, kalsiyum ve kolekalsiferol kombinasyonu ile toksikolojik çalışmalar yapılmamıştır.

#### Alendronat

Test edilen hayvan türlerinde, toksisitenin görüldüğü hedef organlar böbrekler ve gastrointestinal sistem olmuştur. Renal toksisite sadece oral >2 mg/kg/gün (önerilen dozun 10 katı) dozlarında gözlenmiş; sadece histolojik incelemede gözlenen değişim, renal fonksiyonda gözlenmemiştir. Sadece rodentlerde görülen gastrointestinal toksisite, >2.5 mg/kg/gün dozlarında meydana gelmiş ve direk mukoza üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu konuda daha fazla bilgi bulunmamaktadır.

Dişi sıçan ve farelerde sırasıyla 552 mg/kg (3.256 mg/m<sup>2</sup>) ve 966 mg/kg'lık (2.898 mg/m<sup>2</sup>) (27.600 ve 48.300 mg insan oral dozlarına\* eşdeğer) tek oral dozlardan sonra, anlamlı oranda letalite gözlenmiştir. Erkeklerde bu değerler biraz daha yüksektir: sırasıyla 626 ve 1280 mg/kg. Köpeklere 200 mg/kg'a (4.000 mg/m<sup>2</sup>) (10.000 mg insan oral dozuna\* eşdeğer) kadar uygulanan oral dozlarda letalite meydana gelmemiştir.

\*Hasta ağırlığı 50 kg olarak kabul edilmiştir.

#### Kalsiyum/Vitamin D<sub>3</sub>

Kalsiyum karbonat ve vitamin D, 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**

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Malik asit

Povidon K-25

Polietilen glikol 6000

Sodyum siklamat

Laktoz monohidrat

Sodyum sakkarin

Portakal aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

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

28 (2x14) adet efervesan tabletler, plastik tüp/silika jelli plastik kapak ve 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 materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ:**

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 481 61 11

E-posta: info@vitalisilac.com.tr

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

244/21

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

İlk ruhsat tarihi:10.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**