

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSALEN® 70 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Alendronik asit.....70 mg (91.36 mg alendronat sodyum trihidrata eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sellaktoz (Laktoz-Selüloz) 256.04 mg

Kroskarmeloz sodyum 7.20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OSALEN,

- Kalça ve vertebra kırıkları (vertebral kompresyon kırıkları) dahil olmak üzere kırıkların önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir.
- Kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

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

Uygulama şekli

Alendronatın uygun bir şekilde emilebilmesi için;

OSALEN, ilacın alındığı gündeki ilk gıda, içecek veya ilaçtan en az 30 dakika önce yalnızca su ile birlikte alınmalıdır. Diğer içecekler (maden suyu dahil), gıdalar ve bazı ilaçların alendronat absorpsiyonunu azaltması olasıdır (bkz. bölüm 4.5).

İlacın lokal ve özofagus iritasyon/advers reaksiyon riskini azaltmak ve mideye geçişini kolaylaştırmak için (bkz. bölüm 4.4):

- OSALEN yalnızca, sabah kalktıktan sonra tam dolu bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır (200 ml'den az olmamak kaydıyla).
 - Hastalar OSALEN'i sadece bütün olarak yutmalıdırlar. Hastalar tableti kırmamalı veya çiğnememeli veya ağızda eritmemelidir, çünkü potansiyel orofarenjiyal ülserasyon oluşabilir.
 - Tableti aldıktan en az 30 dakika sonra günün ilk öğünü yenmeli ve daha sonra tekrardan yatağa uzanılmamalıdır.
 - Hastalar OSALEN aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmamalıdır.
 - OSALEN gece yatmadan ya da sabah yataktan kalkmadan önce alınmamalıdır.
- Öğünlerle alınan miktar yeterli değilse hastaların ek kalsiyum ve D vitamini almaları gerekir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Alendronat 18 yaşın altındaki osteojenezis imperfekta az sayıda hastada çalışılmıştır. Sonuçlar çocuklarda kullanımı desteklemek için yeterli değildir.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, alendronatın etkililik veya güvenlik profillerinde yaşla ilgili herhangi bir farklılık görülmemiştir. Bundan dolayı yaşlılarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

Alendronat 70mgtablett, glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz tedavisinde incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Özofagus anormallikleri ve daralma veya akalazya gibi özofagusun boşalmasını geciktiren diğer faktörler,
- En az 30 dakika boyunca dik oturamamak ya da ayakta duramamak,
- Alendronat veya ilacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı alerjisi olan kişilerde,
- Hipokalsemi,
- Ayrıca bkz. bölüm 4.4.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri 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 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 özofajiyal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı olgularda bu reaksiyonlar ağır olmuş ve hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirmiştir. Dolayısıyla, hekimler olası bir özofajiyal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, yutkunmada güçlük veya retrosternal ağrı, yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde alendronatı kesip, hekime başvurmaları bildirilmelidir.

Ciddi özofajiyal istenmeyen olay riski, alendronat 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 (osteomiyelit 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.

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.

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.

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

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 OSALEN ile tedavi boyunca izlenmelidir.

Özellikle kalsiyum Emilimi azalabilen glukokortikoidler alan hastalarda, kemik mineralini artırmada, alendronatın pozitif etkilerine bağlı olarak, serum kalsiyum ve fosfatında azalmalar ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle küçük ve asemptomatiktir. Ancak nadiren de olsa semptomatik hipokalsemi rapor edilmiştir ve genellikle predispoze eden durumlardaki (hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği ve kalsiyum malabsorbsiyonu) hastalarda ortaya çıkar ve bazen şiddetlidir.

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

Yardımcı madde:

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

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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).

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

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsanlarda fertilite ile ilgili olarak çalışılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alendronat ile araç ve makine kullanma becerisine etkilerini inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak, alendronat ile belli hastaların araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilen bazı

advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Alendronata karşı bireysel cevaplar farklı olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Menopoz sonrasındaki osteoporozlu kadınlarda yapılan bir yıllık çalışmada haftada bir alınan alendronatın genel güvenlik profili 70 mg (n=519) ve günde 10 mg (n=370) alendronat alan hastalarda benzerdir.

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

Araştırmacı tarafından muhtemelen, belki de veya kesinlikle ilaçla ilişkili olduğu düşünülen bir yıllık çalışmada herbir tedavi grubunda $\geq 1\%$ görülen veya bir yıllık çalışmada alendronate 10 mg/gün ile tedavi edilen hastaların $\geq 1\%$ 'inde görülen ve üç yıllık çalışmada plasebo alan hastalardan daha yüksek insidansla görülen istenmeyen etkiler şunlardır:

Gastrointestinal hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı, kas krampı.

Sinir sistemi hastalıkları

Baş ağrısı

Aşağıdaki gerçekleştirilen klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası kullanımı süresince bildirilen advers etkiler sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($> 1/1,000$ ila $< 1/100$) Seyrek ($> 1/10,000$ ila $< 1/1,000$)

Çok seyrek ($< 1/10,000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi [§]
Sinir sistemi hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Baş ağrısı, baş dönmesi [†] <i>Yaygın olmayan:</i> Disguzi
Göz hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i> Göz iltihabı (üveit, sklerit, episklerit)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Vertigo [†]

Gastrointestinal hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, ishal, flatulans, özofajiyal ülser*, disfaji*, abdominal distansiyon, asit rejürjitasyonu <i>Yaygın olmayan:</i> Bulantı, kusma, gastrit, özofajit*, özofajiyal erozyon*, melena. <i>Seyrek:</i> Özofajiyal striksiyon*, orofarenjiyal ülserasyon*, üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülserler, kanama)§
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Alopesi†, prurit† <i>Yaygın olmayan:</i> Döküntü, eritem <i>Seyrek:</i> Fotosensitivite ile birlikte döküntü, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil, şiddetli deri reaksiyonları‡
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<i>Çok yaygın:</i> Bazen şiddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı†§ <i>Yaygın:</i> Eklemlerde şişme† <i>Seyrek:</i> Çene osteonekrozu‡§, atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon) ⊥
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<i>Yaygın:</i> Asteni†, periferik ödem† <i>Yaygın olmayan:</i> Tipik olarak tedavinin başlangıcı ile ilişkili, akut-faz yanıtında olduğu gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık ve nadiren ateş)†
§ Bakınız bölüm 4.4 † Klinik çalışmalarda sıklık, ilaç ve plasebo grubuyla benzerdir. *Bakınız bölüm 4.2 ve 4.4 ‡ Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyimde tespit edilmiştir. Seyreğin sıklığı, klinik çalışmalara göre değerlendirilmiştir. ⊥ Pazarlama sonrası deneyimde saptanmıştır.	

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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. Alendronatı bağlamak için süt veya antasitler verilmelidir. Özofagus iritasyonu riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve dik tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bifosfonatlar
ATC kodu: M05B A04

OSALEN'in etkin maddesi 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 yapısının normal kalitesinde devam etmektedir.

Menopoz sonrası osteoporozun tedavisi:

Osteoporoz, omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri 2.5 standart sapması (SS) olan, yani normal genç popülasyonun ortalama değerlerinin altında veya daha önceden KMY'den bağımsız olarak kırılabilirlik ve kırık durumu olarak tanımlanmıştır.

Bir yıllık çok merkezli bir çalışmada post menopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çalışmada OSALEN haftada bir kez 70 mg (n=519) ve günde bir kez 10 mg (n=370) alendronatın terapötik olarak eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Lomber omurlardaki başlangıçtan itibaren KMY'de ortalama artış haftadabir 70 mg alendronat grubunda %5.1 (%95 GA: 4.8, %5.4), günde 10 mg alendronat grubunda %5.4 (%95 GA: 5.0, %5.8)'dir. Ortalama KMY artışı 70 mg ve 10 mg grubunda ardışık olarak, femur boynunda %2.3 ve %2.9 ve kalçanın tamamında %2.9 and %3.1'dir. Diğer iskelet kısımlarında da KMY artışı her iki tedavi grubunda da aynıdır.

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 densitesi (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 hastaların oranında 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 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) %50 azalma 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 [≤ 2.0 mg /dl (0.65 mmol/l)] ile benzer olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Intravenöz referans dozuna relatif olarak bir gece aç kaldıktan sonra, standart bir kahvaltıdan iki saat önce 5-70 mg arası değişen dozlarda alındığında alendronatın kadınlarda ortalama oral biyoyararlanımı %0.64'tür. Biyoyararlanım, alendronat standart bir kahvaltıdan yarım saat veya bir saat önce uygulandığında benzer şekilde yaklaşık %0.46 ve %0.39 azalır. Osteoporoz çalışmasında 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).

Dağılım:

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.

Biyotransformasyon:

Alendronatın insanlarda veya hayvanlarda metabolize olduğuna dair hiç bir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Alendronatın [^{14}C] intravenöz uygulamasını takiben, radyoaktivitenin yaklaşık %50'si 72 saat içinde idrardan atılır ve feçeste çok az veya hiç radyoaktivite bulunmaz. Tek bir 10 mg intravenöz dozu takiben alendronatın böbreklerden klerensi 71 ml/dak'dır ve sistemik klerens 200 ml/dak'yı geçmemektedir. Plazma konsantrasyonu intravenöz uygulamayı takiben altı saat içerisinde %95'ten fazla düşmüştür. 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klinik öncesi çalışmalarda ilacın kemiklerde depolanmadığı ve idrarla atıldığı gösterilmiştir.

Hayvanlarda 35 mg/kg kümülatif intravenöz dozlarda, kronik ilaç verilmesinde kemik doygunluğu

kanıtı görülmemiştir. Klinik bilgi mevcut olmasa da, hayvanlarda olduğu gibi böbrek fonksiyonlarındaki yetersizliğin hastalarda alendronatın böbrekler yoluyla eliminasyonunu azaltacağı düşünülmektedir. Bundan dolayı böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda alendronatın kemikte daha fazla birikmesi beklenebilir (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi verileri geleneksel güvenlik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlı doz toksisite çalışmaları, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlarda spesifik bir tehlike durumu olmadığını açığa çıkarmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar alendronat tedavisinin doğum sırasında annelerde hipokalsemi ile ilişkili güç doğuma neden olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda yüksek dozlarda yapılan çalışmalarda fetal kemikleşmenin tamamlanamaması insidansında artış gösterilmiştir. İnsanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sellaktoz (laktoz selüloz)
Kroskarmeloz sodyum
Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearate

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.
Blisterleri nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 4 tabletlik bir yüzü Al diğer yüzü opak PVC blister ambalajlarda.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:7
Levent 34394, İstanbul
Tel: (0 212) 350 80 00
Faks: (0 212) 350 86 17

8. RUHSAT NUMARASI

213/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.03.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSALEN® 70 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Alendronik asit.....70 mg (91.36 mg alendronat sodyum trihidrata eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sellaktoz (Laktoz-Selüloz) 256.04 mg

Kroskarmeloz sodyum 7.20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OSALEN,

- Kalça ve vertebra kırıkları (vertebral kompresyon kırıkları) dahil olmak üzere kırıkların önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir.
- Kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

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

Uygulama şekli

Alendronatın uygun bir şekilde emilebilmesi için;

OSALEN, ilacın alındığı gündeki ilk gıda, içecek veya ilaçtan en az 30 dakika önce yalnızca su ile birlikte alınmalıdır. Diğer içecekler (maden suyu dahil), gıdalar ve bazı ilaçların alendronat absorpsiyonunu azaltması olasıdır (bkz. bölüm 4.5).

İlacın lokal ve özofagus iritasyon/advers reaksiyon riskini azaltmak ve mideye geçişini kolaylaştırmak için (bkz. bölüm 4.4):

- OSALEN yalnızca, sabah kalktıktan sonra tam dolu bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır (200 ml'den az olmamak kaydıyla).
- Hastalar OSALEN'i sadece bütün olarak yutmalıdırlar. Hastalar tableti kırmamalı veya çiğnememeli veya ağızda eritmemelidir, çünkü potansiyel orofarenjiyal ülserasyon oluşabilir.
- Tableti aldıktan en az 30 dakika sonra günün ilk öğünü yenmeli ve daha sonra tekrardan yatağa uzanılmamalıdır.
- Hastalar OSALEN aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmamalıdır.
- OSALEN gece yatmadan ya da sabah yataktan kalkmadan önce alınmamalıdır. Öğünlerle alınan miktar yeterli değilse hastaların ek kalsiyum ve D vitamini almaları gerekir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Alendronat 18 yaşın altındaki osteojenezis imperfekta az sayıda hastada çalışılmıştır. Sonuçlar çocuklarda kullanımı desteklemek için yeterli değildir.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, alendronatın etkililik veya güvenlik profillerinde yaşla ilgili herhangi bir farklılık görülmemiştir. Bundan dolayı yaşlılarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

Alendronat 70mg tablet, glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz tedavisinde incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Özofagus anormallikleri ve daralma veya akalazya gibi özofagusun boşalmasını geciktiren diğer faktörler,
- En az 30 dakika boyunca dik oturamamak ya da ayakta duramamak,
- Alendronat veya ilacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı alerjisi olan kişilerde,
- Hipokalsemi,
- Ayrıca bkz. bölüm 4.4.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri 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 irritasyona neden olabilir. Disfaji, özofajiyal 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 bulundurmalıdırlar.

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 hastaneye yatırılmasını gerektirmiştir. Dolayısıyla, hekimler olası bir özofajiyal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, yutkunmada güçlük veya retrosternal ağrı, yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde alendronatı kesip, hekime başvurmaları bildirilmelidir.

Ciddi özofajiyal istenmeyen olay riski, alendronat 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 (osteomiyelit 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 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.

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.

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.

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

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 OSALEN 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.

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

Yardımcı madde:

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

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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).

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

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsanlarda fertilite ile ilgili olarak çalışılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alendronat ile araç ve makine kullanma becerisine etkilerini inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak, alendronat ile belli hastaların araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilen bazı

advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Alendronata karşı bireysel cevaplar farklı olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Menopoz sonrasındaki osteoporozlu kadınlarda yapılan bir yıllık çalışmada haftada bir alınan alendronatın genel güvenlik profili 70 mg (n=519) ve günde 10 mg (n=370) alendronat alan hastalarda benzerdir.

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

Araştırmacı tarafından muhtemelen, belki de veya kesinlikle ilaçla ilişkili olduğu düşünülen bir yıllık çalışmada herbir tedavi grubunda $\geq 1\%$ görülen veya bir yıllık çalışmada alendronate 10 mg/gün ile tedavi edilen hastaların $\geq 1\%$ 'inde görülen ve üç yıllık çalışmada plasebo alan hastalardan daha yüksek insidansla görülen istenmeyen etkiler şunlardır:

Gastrointestinal hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı, kas krampı.

Sinir sistemi hastalıkları

Baş ağrısı

Aşağıdaki gerçekleştirilen klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası kullanımı süresince bildirilen advers etkiler sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($> 1/1,000$ ila $< 1/100$) Seyrek ($> 1/10,000$ ila $< 1/1,000$)

Çok seyrek ($< 1/10,000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi [§]
Sinir sistemi hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Baş ağrısı, baş dönmesi [†] <i>Yaygın olmayan:</i> Disguzi
Göz hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i> Göz iltihabı (üveit, sklerit, episklerit)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Vertigo [†]

Gastrointestinal hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, ishal, flatulans, özofajiyal ülser*, disfaji*, abdominal distansiyon, asit rejürjitasyonu <i>Yaygın olmayan:</i> Bulantı, kusma, gastrit, özofajit*, özofajiyal erozyon*, melena. <i>Seyrek:</i> Özofajiyal striksiyon*, orofarenjiyal ülserasyon*, üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülserler, kanama)§
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Alopesi†, prurit† <i>Yaygın olmayan:</i> Döküntü, eritem <i>Seyrek:</i> Fotosensitivite ile birlikte döküntü, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil, şiddetli deri reaksiyonları‡
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<i>Çok yaygın:</i> Bazen şiddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı†§ <i>Yaygın:</i> Eklemelerde şişme† <i>Seyrek:</i> Çene osteonekrozu‡§, atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon) ⊥
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<i>Yaygın:</i> Asteni†, periferik ödem† <i>Yaygın olmayan:</i> Tipik olarak tedavinin başlangıcı ile ilişkili, akut-faz yanıtında olduğu gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık ve nadiren ateş)†
§ Bakınız bölüm 4.4 † Klinik çalışmalarda sıklık, ilaç ve plasebo grubuyla benzerdir. *Bakınız bölüm 4.2 ve 4.4 ‡ Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyimde tespit edilmiştir. Seyreğin sıklığı, klinik çalışmalara göre değerlendirilmiştir. ⊥ Pazarlama sonrası deneyimde saptanmıştır.	

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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. Alendronatı bağlamak için süt veya antasitler verilmelidir. Özofagus iritasyonu riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve dik tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bifosfonatlar
ATC kodu: M05B A04

OSALEN'in etkin maddesi 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 yapısının normal kalitesinde devam etmektedir.

Menopoz sonrası osteoporozun tedavisi:

Osteoporoz, omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri 2.5 standart sapması (SS) olan, yani normal genç popülasyonun ortalama değerlerinin altında veya daha önceden KMY'den bağımsız olarak kırılabilirlik ve kırık durumu olarak tanımlanmıştır.

Bir yıllık çok merkezli bir çalışmada post menopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çalışmada OSALEN haftada bir kez 70 mg (n=519) ve günde bir kez 10 mg (n=370) alendronatın terapötik olarak eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Lomber omurlardaki başlangıçtan itibaren KMY'de ortalama artış haftadabir 70 mg alendronat grubunda %5.1 (%95 GA: 4.8, %5.4), günde 10 mg alendronat grubunda %5.4 (%95 GA: 5.0, %5.8)'dir. Ortalama KMY artışı 70 mg ve 10 mg grubunda ardışık olarak, femur boynunda %2.3 ve %2.9 ve kalçanın tamamında %2.9 and %3.1'dir. Diğer iskelet kısımlarında da KMY artışı her iki tedavi grubunda da aynıdır.

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 densitesi (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 hastaların oranında 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 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) %50 azalma 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 [≤ 2.0 mg /dl (0.65 mmol/l)] ile benzer olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntravenöz referans dozuna relatif olarak bir gece aç kaldıktan sonra, standart bir kahvaltıdan iki saat önce 5-70 mg arası değişen dozlarda alındığında alendronatın kadınlarda ortalama oral biyoyararlanımı %0.64'tür. Biyoyararlanım, alendronat standart bir kahvaltıdan yarım saat veya bir saat önce uygulandığında benzer şekilde yaklaşık %0.46 ve %0.39 azalır. Osteoporoz çalışmasında 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).

Dağılım:

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.

Biyotransformasyon:

Alendronatın insanlarda veya hayvanlarda metabolize olduğuna dair hiç bir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Alendronatın [^{14}C] intravenöz uygulamasını takiben, radyoaktivitenin yaklaşık %50'si 72 saat içinde idrardan atılır ve feçeste çok az veya hiç radyoaktivite bulunmaz. Tek bir 10 mg intravenöz dozu takiben alendronatın böbreklerden klerensi 71 ml/dak'dır ve sistemik klerens 200 ml/dak'yı geçmemektedir. Plazma konsantrasyonu intravenöz uygulamayı takiben altı saat içerisinde %95'ten fazla düşmüştür. 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klinik öncesi çalışmalarda ilacın kemiklerde depolanmadığı ve idrarla atıldığı gösterilmiştir.

Hayvanlarda 35 mg/kg kümülatif intravenöz dozlarda, kronik ilaç verilmesinde kemik doygunluğu

kanıtı görülmemiştir. Klinik bilgi mevcut olmasa da, hayvanlarda olduğu gibi böbrek fonksiyonlarındaki yetersizliğin hastalarda alendronatın böbrekler yoluyla eliminasyonunu azaltacağı düşünülmektedir. Bundan dolayı böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda alendronatın kemikte daha fazla birikmesi beklenebilir (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi verileri geleneksel güvenlik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlı doz toksisite çalışmaları, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlarda spesifik bir tehlike durumu olmadığını açığa çıkarmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar alendronat tedavisinin doğum sırasında annelerde hipokalsemi ile ilişkili güç doğuma neden olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda yüksek dozlarda yapılan çalışmalarda fetal kemikleşmenin tamamlanamaması insidansında artış gösterilmiştir. İnsanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sellaktoz (laktoz selüloz)
Kroskarmeloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearate

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.
Blisterleri nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 4 tabletlik bir yüzü Al diğer yüzü opak PVC blister ambalajlarda.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:7
Levent 34394, İstanbul
Tel: (0 212) 350 80 00
Faks: (0 212) 350 86 17

8. RUHSAT NUMARASI

213/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.03.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ