

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSSOFORTİN A 70 mg + 1200 mg/800 IU tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

Alendronik asit 70.00 mg (91.4 mg alendronat sodyum trihidrat olarak)

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/ 800 IU efervesan tablet

Kalsiyum 1200 mg (3000 mg kalsiyum karbonat olarak)

Vitamin D₃ 800 IU

Yardımcı maddeler:

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

Sodyum karbonat 230.00 mg

Sodyum hidrojen karbonat 678.60 mg

Aspartam (E 951) 30.00 mg

Sorbitol (E 420) 30.00 mg

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

Sodyum hidrojen karbonat 350.00 mg

Laktoz monohidrat 353.20 mg

Sodyum sakarin 30.00 mg

Sodyum siklamat 70.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tablet.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

Beyaz veya beyaza yakın renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OSSOFORTİN A tedavi paketi, kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen OSSOFORTİN A dozu, haftada bir kez bir Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet alınımından sonra, takip eden 6 gün boyunca günde 1 kez bir Kalsiyum /Vitamin D₃ 1200 mg / 800 IU efervesan tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

Oral yolla kullanılır.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek içilir.

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet günün ilk yiyecek, içecek veya ilacından en az 30 dakika önce alınmalıdır. Diğer içecekler (maden suyu da dahil), yiyecekler ve bazı ilaçlar alendronik asitin emilimini azaltabilirler.

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

- Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet, sabah kalktıktan sonra sadece tam dolu bir bardak su ile içilmelidir (200 mL'den az olmamak kaydıyla).
- Hastalar, potansiyel orofarenjiyal ülserasyon nedeniyle tableti çiğnememeli ya da ağızlarında çözünmesi için bekletmemelidir.
- Hastalar, Alendronik Asit 70 mg efervesan tableti aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmamalıdır.
- Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet, gece yatmadan ya da sabah yataktan kalkmadan önce alınmamalıdır.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

Oral yolla kullanılır.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

OSSOFORTİN A'nın çocuklarda kullanılması ile ilgili bir endikasyonu yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

- Alendronata veya efervesan tabletin içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Özofagus anormallikleri ve daralma veya akalazyza gibi özofagusun boşalmasını geciktiren diğer faktörler,
- En az otuz dakika boyunca dik oturamamak veya ayakta duramamak,
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda,
- Hipokalsemi durumunda,

Kalsiyum/ Vitamin D₃ 1200 mg /800 IU efervesan tablet

- Kalsiyuma, vitamin D₃'e veya efervesan tabletin içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Hiperkalsemi ve/veya hiperkalsüri ile neticelenen hastalık ve/veya durumlarda (myeloma, kemik metastazları, primer hiperparatiroidi),
- Nefrokalsinozis, nefrolitiazis,
- D vitamini hipervitaminozu,
- Böbrek yetmezliği,
- Hiperkalsemi ve/veya hiperkalsürinin eşlik ettiği uzun süreli immobilizasyon hastalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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 başvurularını bildirmelidir.

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 (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:

- bifosfonatın 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.

Bifosfonat 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 alendronat dozunu atlayan hastaların, hatırladıkları günün ertesi sabahı bir tablet almaları bildirilmelidir. Hastalar aynı gün içinde iki efervesan 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 alendronat 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.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dâhil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.”

Sodyum uyarısı:

Her bir efervesan tablet 12.41 mmol (285.43 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol (E 420) uyarısı:

Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Aspartam (E 951) uyarısı:

Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan kişiler için zararlı olabilir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg /800 IU efervesan tablet

Böbrek taşı ve hiperkalsiüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. 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 glikozitleri ve tiyazid sınıfı diüretik kullanan hastalarda hiperkalsemi eşlik edebileceğinden serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

Kalsiyum/Vitamin D₃, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır.

Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

Sodyum uyarısı:

Her bir efervesan tablet 4.66 mmol (107.19 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 glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alendronik Asit

- 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.

Kalsiyum/Vitamin D₃

- 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.
- Kalsiyum tuzları levotiroksin, tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin ve bifosfonatların emilimini ve etkinliklerini azaltabilir. Bu nedenle kalsiyum/vitamin D₃ bu ilaçları kullananlarda 4 saat ara ile alınmalıdır.
- Kalsiyum/Vitamin D₃ ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.
- Kalsiyum/Vitamin D₃ ile diğer ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.
- Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozitlere karşı duyarlılık dolayısıyla kalp ritim 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 değiştirebilir.
- Kalsiyum/Vitamin D₃ çinkonun emilimini azaltabilir.
- Kalsiyum/Vitamin D₃, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.
- Fenitoin ve barbitüratlar vitamin D'nin etkisini azaltabilir.
- Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı vitamin D'nin etkisini azaltabilir.
- Plazma konsantrasyonunu etkileyeceği için kalsiyum içeren diğer 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:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

Veri yoktur.

Kalsiyum /Vitamin D₃ 1200 mg /800 IU efervesan tablet

Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D₃ düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak vitamin D'nin fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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).

Kalsiyum / Vitamin D₃ 1200 mg / 800 IU efervesan tablet

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Kalsiyum/Vitamin D₃, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik sırasında ancak beklenen yararların fetüs üzerindeki olası risklerden fazla olması durumunda kullanılmalıdır. Uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravavüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden, vitamin D'nin aşırı doz alınmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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

Kalsiyum /Vitamin D₃ 1200 mg /800 IU efervesan tablet

Kalsiyum ve vitamin D₃ anne sütü ile atılmaktadır. Ancak kalsiyum/vitamin D₃'ün tüm dozlarında emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmektedir. Kalsiyum/Vitamin D₃ emzirme döneminde kullanılabilir. Emzirilen çocuğa, haricen D vitamini verileceği zaman dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

İnsanlarda fertilite ile ilgili olarak çalışılmamıştır.

Kalsiyum /Vitamin D₃ 1200 mg / 800 IU efervesan tablet

Kalsiyum/vitamin D₃'ün üreme yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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.

Kalsiyum / Vitamin D₃ 1200 mg / 800 IU efervesan tablet

Kalsiyum/vitamin D₃'ün araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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 her bir tedavi grubunda $\geq 1\%$ görülen veya bir yıllık çalışmada alendronat 10 mg/gün ile tedavi edilen hastaların $\geq 1\%$ 'inde görülen ve üç yıllık çalışmada plasebo alan hastalardan daha yüksek sıklıkta görülen istenmeyen etkiler şunlardır:

Gastrointestinal hastalıklar

Karın ağrısı, dispepsi, asit regürjitasyonu, 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

Aşağıda, 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$)
- Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$)
- Çok seyrek ($< 1/10000$)
- Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi[§]

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi[†]

Yaygın olmayan: Disguzi

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo[†]

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, gastrit, özofajit*, özofajiyal erozyon*, melena.

Seyrek: Özofajiyal striksiyon*, orofarenjiyal ülserasyon*, üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülserler, kanama)[§]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi[†], prurit[†]

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem

Seyrek: Fotosensitivite ile birlikte döküntü, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil şiddetli deri reaksiyonları[‡]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Bazen şiddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı^{†§}

Yaygın: Eklemlerde şişme[†]

Seyrek: Çene osteonekrozu^{‡§}, atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)[^]

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni[†], periferik ödem[†]

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

§ Bakınız bölüm 4.4

† Klinik çalışmalardaki 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.

Kalsiyum /Vitamin D₃ 1200 mg /800 IU efervesan tablet

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır :

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hipofosfatemi

Gastrointestinal hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

Ayrıca kalsiyum/vitamin D₃ 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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

Alendronat ile doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bir bilgi yoktur. Alendronatı bağlamak için süt ya da antiasit verilmelidir. Özofagus iritasyonu riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve dik tutulmalıdır.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminöz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol

açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

Belirtiler:

Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi >12 mg/dL (>3.00 mmol/L)'ye kadar çıkınca duygusallıkta artış, konfüzyon, deliriyum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de kısalmış QT_c aralığının kısalmış olduğu görülür ve kardiyak aritmi meydana gelebilir. 18 mg/dL'ye (4.50 mmol/L) kadar ulaşan hiperkalsemik şok, böbrek yetmezliği ve ölüme sebebiyet verebilir.

Tedavi:

Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir. Orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda i.v. izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya i.v. fosfat uygulanır.

D vitamini hipervitaminözü, vitamin alımının kesilmesi ile düzelme gösterir.

Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlatılabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bifosfonatlar ve Kalsiyum (Diğer İlaçlarla Kombine)

ATC kodu: M05BB05

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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

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 kırılma ve kırık durumu olarak tanımlanmıştır.

Bir yıllık çok merkezli bir çalışmada post menopozal osteoporozlu kadınlarda haftada bir kez 70 mg alendronat (n=519) ve günde bir kez 10 mg alendronatın (n=370) terapötik olarak eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Lomber omurlardaki başlangıçtan itibaren KMY'de ortalama artış haftada bir 70 mg alendronat grubunda %5.1 (%95 GA: 4.8, %5.4), günde 10 mg alendronat grubunda %5.4 (%95 GA: 5.0, %5.8)'dir. Ortalama KMY artışı 70 mg ve 10 mg grubunda ardışık olarak, femur boynunda %2.3 ve %2.9 ve kalçanın tamamında %2.9 ve %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 dansitesi (KMY) plaseboya göre-3 yılda %8.8, %5.9 ve %7.8 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.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU efervesan tablet

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 (D₂ 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)₂D₂ vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferol'dür (D₃ vitamini). Bu madde dışarıdan alınmaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5 α -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterol'ün 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)₂D₃ vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)₂D₃ (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 D₃ vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D₃ 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, diş çıkarma zorlukları,

kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümelere, çoğunlukla D₃ 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
Kalsiyum (mg)	500 2500*	800 2500*	1000-1300 2500*	1000-1300 2500*	1000-1300 2500*	1000-1300 2500*
D Vitamini (IU)	200 2000*	200 2000*	200-600 2000*	200 2000*	200 2000*	200 2000*

* Üst Limit.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

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 ya da hayvanlarda metabolize olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Alendronatın [¹⁴C] 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'ı 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).

Kalsiyum / Vitamin D₃ 1200 mg / 800 IU efervesan tablet

Kalsiyum:

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artar. 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 yarısından biraz fazlası (190 mg), bağırsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığı için net emilim 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla atılan miktara eşittir.

Dağılım:

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.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek vücuttan atılır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

D vitamini:

Emilim:

D₂ ve D₃ vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D₃ 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)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

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)₂ 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:

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferol'e dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı kontrol altında değildir ve 1,25-(OH)₂D₃ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücutta D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin güneşe fazla maruz kalması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm yavaşlar. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferol'ün ve kalsiferol'ün metabolize edilmesi yavaşladığından ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25-hidroksi türevi D vitamini-bağlayan proteine en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır. İkinci basamak, 1-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubulustalarda olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25-(OH)₂D₃] dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desidua, cilt ve granüloamatöz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde hız

kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin ana düzenleyicisi Paratiroid hormon (PTH) ve enzimin substratı olan 1,25-(OH)₂D₃'tür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-(OH)₂D₃ oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)₂D₃ ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar.

Ayrıca, 1,25-(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatem, 1-hidroksilazı uyarır; hiperfosfatem ise bu enzimi baskılar. Söz konusu enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde baskılanabilir.

Eliminasyon:

D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girerler.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Alendronat sodyum

Klinik öncesi verileri geleneksel güvenilirlik 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.

Kalsiyum/Vitamin D₃

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

Alendronik Asit 70 mg efervesan tablet

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)
Polietilen glikol
Aspartam (E 951)
Limon aroması

Kalsiyum / Vitamin D₃ 1200 mg / 800 IU efervesan tablet

Sitrik asit anhidrus
Sodyum hidrojen karbonat
Laktoz monohidrat
Povidon K25
Sodyum sakarin
Sodyum siklamat
Polietilen glikol
Portakal aroması
Simetikon emülsiyon

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde ve ambalajında saklayınız.
Kullandıktan sonra tütün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alendronik Asit 70 mg Efervesan Tablet, strip (PE/Alüminyum/PET Kuşe Folyo) ambalajda 4 efervesan tablet olarak, Kalsiyum/Vitamin D₃ 1200 mg/800 IU Efervesan Tablet plastik tüp, silikajelli kapak ambalajda 24 (4x6) efervesan tablet olarak ambalajlanmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi
Esenler / İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ