KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALEFORT 70 mg/2800 IU efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 70 mg alendronik asit'e eşdeğer 91.4 mg alendronat sodyum trihidrat ve 2800 IU vitamin D_3 içerir

Yardımcı madde(ler):

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALEFORT,

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kalça, el bileği ve vertebra kırıklarının (vertebral kompresyon kırıkları dahil) önlenmesi için osteoporoz tedavisinde ve erkeklerdeki osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Önerilen doz, haftada bir 70 mg /2800 IU (1 efervesan tablet)'dur.

Uygulama sıklığı

ALEFORT'un haftada bir kez alınması önerilir.

Osteoporoz hastalığının doğasına bağlı olarak ALEFORT uzun süre kullanılır.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

ALEFORT efervesan tablet günün ilk yiyecek, içecek veya ilacından en az 30-60 dakika önce, yalnızca suyla alınmalıdır. Diğer içecekler (maden suyu da dahil), yiyecekler ve bazı ilaçlar ALEFORT'un emilimini azaltabilirler.

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

- ALEFORT, yataktan kalktıktan sonra sadece bir bardak dolusu su içinde eriterek içilmelidir (en az 200 ml).
- Hastalar, orofarengeal ülserasyon nedeniyle tableti çiğnememeli ya da ağızlarında çözünmesi için bekletmemelidir.
- Hastalar, ALEFORT aldıktan sonra en az 30 dakika boyunca ve günün ilk öğününden önce uzanmamalıdır.
- Hastalar, ALEFORT'u aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmadan dik pozisyonda durmalıdır.
- ALEFORT, gece yatarken ya da sabah yataktan kalkmadan alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Özofagus darlığı ve akalazya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde
- Bu ürünün bileşimindeki maddelerin herhangi birine karsı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (bkz. UYARILAR/ÖNLEMLER)
- En az otuz dakika boyunca dik bir şekilde duramama ya da oturamama durumunda
- İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

Alendronat diğer bifosfonatlarda olduğu gibi üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyonlara neden olabilir. Alendronat aktif üst gastrointestinal problemleri (disfaji, özofageal hastalıklar, gastrit, duodenit ya da ülser gibi) ya da peptik ülser ya da aktif gastrointestinal kanama ya da piloroplastiden başka üst gastrointestinal bölgede cerrahi işlem gibi büyük gastrointestinal hastalığı olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

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

Ciddi özofageal istenmeyen olay riski, ALEFORT aldıktan sonra uzanan ve/veya ilacı bir bardak dolusu su ile almayan ya da özofagus iritasyonunu düşündüren semptomları oluştuktan sonra ilacı almaya devam eden hastalarda daha fazla görülmektedir. Bu nedenle ilacın nasıl kullanılacağının hastaya anlatılması ve hastanın anlamasının sağlanması çok önemlidir.

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

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

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

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

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

Mideye geçişi kolaylaştırmak ve böylece potansiyel özofagus iritasyonlarını azaltmak için hastalar ALEFORT'u bir bardak dolusu suda eriterek içmeli ve en az yarım saat boyunca uzanmadan dik pozisyonda durmalıdırlar.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur şaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

D_3 vitamini düzensiz aşırı kalsitriol üretimiyle ilişkili hastalıkları olan (örn., lösemi, lenfoma, sarkoidozis) hastalara verildiğinde hiperkalseminin ve/veya hiperkalsiürinin şiddetini artırabilir. Bu hastalarda idrar ve serum kalsiyumu izlenmelidir.

Malabsorbsiyonlu hastalar D_3 vitaminini yetersiz absorbe edebilirler.

Aspartam ile ilgili uyarı;

ALEFORT fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum ile ilgili uyarı;

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

Sorbitol ile ilgili uyarı;

ALEFORT sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alendronat sodyum (trihidrat):

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

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

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

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

H2 reseptör blokörleri: İntravenöz yoldan ranitidin uygulandığında oral alendronatın biyoyararlanımı 2 katına çıkmıştır. Biyoyararlanımdaki bu artışın klinik önemi ve oral H2 reseptör blokörleriyle biyoyararlanımda benzer bir atış olup olmayacağı bilinmemektedir.

Kolekalsiferol (vitamin D3) :

Olestra, mineral yağlar, orlistat, kolestiramin, kolestipol vitamin D emilimini azaltır.

Antikonvülsanlar, simetidin, tiazidler vitamin D katabolizmasını artırır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ALEFORT'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve / veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt etkileri göstermemektedir. Sıçanlarda gebelik sırasında verilen alendronat, hipokalsemi ile ilişkili distosi (zor doğum)'ye neden olmuştur. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ALEFORT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

ALEFORT'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından gebelerdeki yararı fetüs üzerindeki olası risklerin üzerinde ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kolekalsiferol ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer. Laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren bilgiler bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı,

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Seyrek: Özofagus daralması, orofaringeal ülserasyon, üst gastrointestinal perforasyon, ülserler, kanama.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit, eritem.

Seyrek: Işığa duyarlılık ile döküntü

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz dahil ciddi cilt reaksiyonları.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kemik, kas ya da eklemlerde ağrı,

Seyrek: Ciddi kemik, kas ya da eklem ağrısı

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek: Semptomatik hipokalsemi (sıklıkla predispozan faktörlerle ilişkilidir)

Göz hastalıkları

Seyrek: Üveit, sklerit, episklerit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Pazarlama sonrası çalışmalarda rapor edilen istenmeyen etkiler (sıklığı bilinmiyor):

Sinir sistemi hastalıkları
Baş dönmesi, tat alma bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Vertigo

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Biofosfonatlarla tedavi edilen hastalarda çene osteoknekroz rapor edilmiştir. Raporların çoğu kanser hastalarına ait iken bazı raporlar osteoporoz tedavisi alan hastalara aitti. Genellikle, çene osteoknekrozu diş çekimi ve/veya lokal infeksiyon (osteomiyelit dahil) ile ilişkilidir. Kanser teşhisi, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid ve zayıf oral hijyen risk faktörleri (eklem şişkinliği, proksimal kemik kırılması) olarak sayılabilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Asteni, periferal ödem

Laboratuvar Test Bulguları

Klinik çalışmalarda 10 mg/gün alendronat sodyum alan hastaların serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarında sırasıyla yaklaşık %10 ve 18'inde ve plasebo alan hastaların sırasıyla yaklaşık %12 ve %3'ünde hafif ve geçici azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, serum kalsiyum seviyesinin 8.0 mg/dL (2.0 mM)'nin ve serum fosfat seviyesinin 2.0 mg/dL (0.65 mM)'nin altına düşme insidansı her iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Alendronat sodyum (trihidrat)

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

Diyalizin bir faydası yoktur.

Hipokalsemi durumunda gerekirse I.V. kalsiyum tedavisi uygulanmalıdır.

Kolekalsiferol (vitamin D3)

Oral yoldan yüksek dozlarda tek doz kolekalsiferolün hormonal metaboliti olan kalsitrol (4 mg/kg) uygulandığında ölüm görülmüştür.

Aralıklı olarak (yılda bir veya iki) tek doz 600000 IU'ye kadar olan yüksek dozlarda ergokalsifeol (D2 vitamini) toksisite bildirilmeksizin uygulanmışsa da akut toksisiteyle ilişkili kolekalsiferol dozlarına dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. D vitamini toksisitesi belirti ve semptomları arasında hiperkalemi, hiperkalsüri, anoreksi, bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, zayıflık ve letarji yer almaktadır. Vitamin D toksisitesinden şüphelenildiğinde serum ve idrada kalsiyum seviyeleri izlenmelidir. Ciddi hiperkalsemili hastalarda standart tedavide besinsel kalsiyum alımının kısıtlanması, hidrasyon ve sistemik glukokortikoid uygulaması yer alır.

Diyalizin faydası yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05BB03

Alendronat sodyum (trihidrat):

Alendronat sodyum, yeni jenerasyon bir bifosfonattır. Beyaz, kristalize, higroskobik olmayan bir tozdur. Suda çözünür, alkolde zor çözünür ve kloroformda çözünmez. Alendronat, osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunun spesifik bir inhibitörü olarak etki eden bir bifosfonat

olup pirofosfat analoğudur. Bifosfonatlar, kemikte bulunan hidroksiapatite bağlanan pirofosfatın sentetik analoğudur.

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

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

Kolekalsiferol (vitamin D3):

Kolekalsiferol (vitamin D3), kalsiyum düzenleyici hormon kalsitriolün doğal prekürsörü olan sekosteroldür. Beyaz, kristalize kokusuz bir tozdur. Suda çözünmez, organik çözücülerde çözünür ve bitkisel yağlarda az çözünür.

D3 vitamini ultraviyole ışığı ile previtamin D3'ün 7-dehidrokolesterolun fotokimyasal konversiyonu yoluyla ciltte meydana gelir. Bu vitamin D3'ün enzimatik olmayan izomerizasyonu ile tamamlanır.

Güneş ışığı yokluğunda vitamin D3 esansiyel besleyici elemanıdır. Derideki D3 vitamini ve diyet yolu ile alınan D3 vitamini (şilomikronlara absorbe edilen) karaciğerde 25-hidroksivitamin D3'e dönüşür.

Karaciğerde 1,25-hidroksivitamin D3(kalsitriol) aktif kalsiyum mobilize edici hormona konversiyonu hem paratiroid hormonu hem de hipopotasemi ile stimüle edilir. 1,25-dihidroksivitaminin ana etkisi serum kalsiyumu, böbrek kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik yapısını ve kemik rezorbsiyonunu düzenleyen kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan absorbsiyonunu arttırır.

Vitamin D3 normal kemik oluşumu için gereklidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Alendronat sodyum (trihidrat):

Emilim:

Alendronatın ortalama oral biyoyararlanımı 5 mg'dan 70 mg'a kadar olan doz aralığında, bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir kahvaltıdan iki saat önce alındığında, intravenöz (IV) referans doza oranla kadınlarda %0.64 olmuştur. Erkeklerdeki oral biyoyararlanım (% 0.6) kadınlardakiyle benzer bulunmuştur.

Alendronat sodyum + D_3 vitamin kombinasyonundaki alendronat, 70 mg alendronat sodyuma biyoeşdeğerdir.

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

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

Dağılım:

Sıçanlarda yapılan preklinik çalışmalarda alendronat 1mg/kg IV verildiğinde yumuşak dokulara dağıldığı gösterilmiştir ancak daha sonra hızla kemiklere tekrar dağılır ve idrar ile atılır. İnsanlarda kemik dışı ortalama sabit durum dağılım hacmi en az 28 L dir. İlacın terapötik oral dozlarını takiben plazma konsantrasyonu, analitik tayinler için oldukça düşüktür (5 ng/ml'den az). İnsan plazmasındaki protein bağlanma oranı yaklaşık % 78'dir

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Kolekalsiferol (vitamin D3)

Emilim:

İlaç gece aç karnına ve standart sabah kahvaltısından iki saat önce alındığında Vit D_3 $EAA_{1\text{-}120\ saat}$ (serum konsantrasyon zaman eğri altı alan) 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D3 vitamininin maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) 5.9 ng/mL olmuş ve maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12 saatte (tmaks) ulaşmıştır. Alendronat sodyum (trihidrat) ile birlikte alınan 2800 I.U. Vitamin D_3'ün biyoyararlanımı Vit D_3'ün tek başına alınması ile aynıdır.

Dağılım:

Emilimin ardında Vitamin D_3 kanda şilomikronların içine girer. Hızla karaciğere dağılır ve 25-hidroksi vitamin D_3'e metabolize olur. Az miktarda adipoz dokuya dağılır ve daha sonra dolaşıma salınmak için burada vitamin D_3 olarak depo edilir. Dolaşıma geçen Vit D_3 vitamin D bağlama proteinine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Vitamin D_3 hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D_3 ve sonradan böbrekte metabolize olarak biyolojik olarak aktif form olan 1,25 – dihidroksivitamin D_3'e metabolize olur. Eliminasyondan önce tekrar hidroksilasyona uğrar. D3 vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

Her iki hidroksilasyon da eliminasyona uğrar. Vitamin D_3'ün az bir kısmı glukoronidasyon eliminasyonuna maruz kalır.

Eliminasyon:

Radyoaktif D3 vitamininin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, 48 saat sonra radyoaktivitenin ortalama üriner atılımı %2.4 ve 4 gün sonra radyoaktivitenin ortalama dışkı ile atılımı %4.9 olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir. ALEFORT oral bir dozunu takiben serumdaki D_3 vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif 1,25-dihidroksi vitaminD3 metabolitini oluşturma yetisi azalacaktır.

Karaciğer yetmezliği:

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

D3 vitamini yetersiz safra üretimine bağlı malabsorpsiyonu olan hastalarda yeterli oranda emilmeyebilir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

Yaşlılarda D3 vitamini gereksinimi artar.

Cinsiyet:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile toksikolojik çalışmalar yapılmamıştır.

Alendronat sodyum (trihidrat)

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

Kolekalsiferol (vitamin D3)

İnsanlara verilen dozlardan daha yüksek dozlarda hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidrus

Sodyum Karbonat

Sodyum Hidrojen Karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

PEG 6000

Aspartam (E 951)

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ^{0}C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/12

Zeytinburnu /İSTANBUL

Ülkesi: Türkiye

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

241/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ