Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/145/polifleks-yuzde-3-sodyum-klorur-sol-1000-mlpvc
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B05XA03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FULLBONE D3 2 g/800 IU efervesan tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Stronsiyum ranelat	2,00 g
Vitamin D_3	8,00 mg (800 IU'ya eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen karbonat	1695,44 mg
Aspartam (E951)	10,00 mg
Asesülfam potasyum	3,00 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

Vertebral ve kalça kırıkları riskini azaltmada postmenopozal osteoporoz tedavisinde endikedir (bakınız bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği taktirde günde 1 efervesan tablet kullanılır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi edilen hastalığın yapısı gereği, FULLBONE D3'ün uzun süreli kullanımı amaçlanmıştır.

FULLBONE D3 içeriğindeki stronsiyum ranelatın emilimi gıda, süt ve türevi ürünlerin tüketiminden etkilendiğinden FULLBONE D3 öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş

emilimi dikkate alındığında, FULLBONE D3 yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanmalıdır (bakınız bölüm 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli:
Tablet 1 bardak (150 ml) suda eritilerek içilir.
FULLBONE D3 ile tedavi edilen hastalar, eğer gıda ile yeterli karşılanmıyorsa, kalsiyum katkısı almalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-70 ml/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 5.2). FULLBONE D3 şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altında) önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda FULLBONE D3 ile tedavi sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
FULLBONE D3'ün çocuklar ve gençlerde etkinliği ve güvenilirliği üzerinde yeterli veri olmadığı için, bu yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
FULLBONE D3'ün etkinliği ve güvenilirliği postmenopozal osteoporozu olan geniş yaş aralığındaki (100 yaşına kadar) kadınlarda kanıtlanmıştır. Yaşa ilişkin olarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
FULLBONE D3 aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.
- Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Hipervitaminoz D

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, FULLBONE D3 kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altında olan hastalara önerilmemektedir (bakınız bölüm 5.2). İyi medikal uygulamalar (GMP) gereğince, kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda renal fonksiyonların periyodik takibi önerilmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği gelişen hastalarda FULLBONE D3 ile tedaviye devam edilmesi, kişisel bazda düşünülmelidir.

Faz III plasebo kontrollü çalışmalarda, stronsiyum ranelat tedavisi pulmoner embolizmi de içeren, venöz tromboembolizm (VTE) vakalarının yıllık görülme sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Bunun nedeni bilinmemektedir. FULLBONE D3, VTE riski yüksek olan, özellikle de VTE hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Riskli hastalar veya VTE riski taşıyabilecek hastaları tedavi ederken, olası VTE semptomları ve işaretlerine özel ilgi gösterilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Stronsiyum, kan ve idrar kalsiyum konsantrasyonlarının tayininde kullanılan kolorimetrik metotlar ile etkileşmektedir. Bu durumda doğru kan ve idrar kalsiyum seviyelerini belirlemek için tıbben plazma atomik emisyon spektrometri veya atomik emilim spektometri metodları kullanılmalıdır.

Ciddi alerjik reaksiyon görüldüğü takdirde FULLBONE D3 ile tedavi kesilmelidir.

FULLBONE D3 kullanımı ile özellikle eozinofilii ve sistemik semptomlarla kendini gösteren, ilaca bağlı olarak deri üzerinde oluşan kızarıklık ve /veya döküntü ile karekterize, bazen fatal olabilen (DRESS) ciddi aşırı duyarlılık sendrom vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8).

DRESS sendromu ciltte döküntü, ateş, eozinofili ve birtakım sistemik etkiler (örn: adenopati, hepatit, interstisyel nefropati ve interstisyel akciğer hastalığı) ile karakterizedir. Belirtilen ortaya çıkış süresi genellikle 3 ile 6 hafta arasındadır. Belirtiler, ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisi başlanmasından sonra düzelme göstermektedir. İyileşme yavaş olabilir ve bazı vakalarda kortikosteroid tedavisi durdurulduktan sonra sendromun tekrarlandığı bildirilmiştir.

Bu tür döküntü oluştuğunda hastalarda FULLBONE D3 ile tedavi hemen kesilmeli ve ilaca devam edilmeden tıbbi yardım alınmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları sebebiyle tedaviyi sonlandıran hastalar FULLBONE D3 ile tedaviye tekrar başlamamalıdırlar.

Doktor tavsiyesi dışında yüksek dozda D vitamini ile birlikte kullanılmamalıdır.

D_3 vitamininin sürekli kullanılması gereken durumlarda böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir.

Sodyum uyarısı
FULLBONE D3 efervesan tabletin her dozunda 20,18 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam uyarısı
FULLBONE D3'te aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonürisi (ender rastlanan kalıtsal bir hastalık) olan hastalar için zararlı olabilir.

Potasyum uyarısı
Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; yani esasında "potasyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Yemek, süt ve türevi ürünleri ve kalsiyum içeren ilaçlar stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını yaklaşık % 60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle FULLBONE D3 bu ürünleri tükettikten en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bakınız bölüm 5.2).

İn vivo klinik çalışmalar, stronsiyum ranelat ile beraber veya iki saat önce alınan alüminyum ve magnezyum hidroksitlerinin, stronsiyum ranelat emiliminde az miktarda azalmaya (% 20-25 EAA azalması) sebep olduğunu göstermektedir. Ancak antasid FULLBONE D3'ten 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin FULLBONE D3'ten en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, FULLBONE D3'ün önerilen kullanımının yatmadan önce olması sebebiyle, bu dozaj rejimi pratik olmadığından, ilaçların birlikte kullanımı kabul edilmektedir.

Gastrointestinal seviyede divalent katyonlar oral tetrasiklinler ve kinolon antibiyotikler ile kompleks oluşturduğu ve emilimi azalttığı için, stronsiyum ranelat bu ilaçlarla aynı anda alınmamalıdır. Tedbir olarak, oral tetrasiklinler veya kinolon antibiyotikleri ile tedavi sırasında FULLBONE D3 tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

Oral yoldan alınan D vitamini katkısı ile herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir.

Klinik araştırmalarda, genellikle FULLBONE D3 ile aynı anda reçete edilen medikal ürünlerle, hedef kitlede herhangi bir klinik etkileşim veya buna ilişkin olarak kan sronsiyum seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Bu ürünler: NSIAD'ler (asetilsalistik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H_2 blokerleri ve proton pompası inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, selektif beta-2 adrenoseptör agonistleri, oral antikoagülanlar, platelet agresyon inhibitörleri, statinler, fibrat ve benzodiazepin türevleridir.

Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoitlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

D vitamininin diğer D vitaminleri veya analoglarını içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılması toksisite olasılığının artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FULLBONE D3 sadece postmenopozal kadınlarda kullanım için önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Stronsiyum ranelatın gebelikte kullanımı ile ilgili herhangi klinik veri bulunmamaktadır. Yüksek dozlarda hayvan çalışmalarında gebe sıçan ve tavşanların yavrularında geri dönüşebilir kemik etkisi görülmüştür (bölüm 5.3'e bakınız).

Uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravalvüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden, Vitamin D'nin aşırı doz alınmasından kaçınılmalıdır.

FULLBONE D3 gebelik döneminde kullanılmamalıdır, kazara kullanılıyorsa kullanımı kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır. D3 vitamini (kolekalsiferol) ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer.

FULLBONE D3 emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FULLBONE D3'ün araç ve makine kullanma yetisine etkisi önemsenmeyecek kadar az ya da hiç yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Stronsiyum ralenat ile yaklaşık 8,000 katılımcıyı içeren klinik çalışmalar yapılmıştır. Stronsiyum ranelatın uzun dönem güvenilirliği, faz III çalışmalar ile 60 ay süreyle stronsiyum ranelat (n=3,352) veya plasebo (n=317) kullanılarak postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunda ortalama yaş 75 ve hastaların %23'ü 80 ile 100 yaş arasındadır.

Stronsiyum ranelat ile genel advers etki oranı plasebo grubundan farksızdır ve rastlanan advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir. En sık görülen advers etki bulantı ve ishal olup

genellikle tedavinin başında başlayıp, tedavinin ilerleyen safhalarında iki grup arasında fark gözlemlenmemiştir. Tedavinin durdurulma sebebi genellikle bulantıdır (Plasebo grubunda %1,3 ve stronsiyum ranelat grubunda %2,2 oranındadır).

Faz III klinik çalışmalarda Stronsiyum ranelat tedavisiyle ilişkilendirilebilecek advers olaylar, istenmeyen etkiler olarak listelenmiştir (sıklık plaseboya karşı değerlendirilmiştir). İstenmeyen etkiler, sistem organ sınıfına göre sıralanmış ve şu sıklık tanımları kullanılarak, başlıklar altında toplanmıştır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: başağrısı (%3,3'e karşı %2,7)

Gastrointestinal rahatsızlıklar

Yaygın: bulantı (%7,1'e karşı %4,6); ishal (%7,0'a karşı %5,0); gevşek dışkı (%1,0'a karşı %0,2)

Cilt ve ciltaltı doku bozuklukları

Yaygın: dermatit (%2,3'e karşı %2,0); egzama (%1,8'e karşı %1,4)

Tedavi başlangıcında, 80 yaşın altı veya üzerinde fark olmaksızın iki tedavi grubunda da görülen advers etkilerin türü ve sıklığı arasında hiçbir fark görülmemiştir.

Faz III çalışmalarında, stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalar plasebo alanlar ile karşılaştırıldığında, 5 yılı aşkın sürede gözlenen venöz tromboembolizmin yıllık insidansı 1,4 (%95 GA=[1,0; 2,0]) rölatif risk ile yaklaşık olarak %0,7 olarak bulunmuştur (bakınız bölüm 4.4).

Faz III çalışmalarda, 5 yıl süresince, stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya karşı daha sıklıkla sinir sitemi rahatsızlıkları gözlenmiştir: bilinçte rahatsızlıklar (%2,6 'ya karşı %2,1), hafıza kaybı (%2,5'e karşı %2,0) ve nöbet (%0,4'e karşı %0,1)

Laboratuvar Test Bulguları

Kreatinin kinaz (CK) aktivitesinde beliren geçici artış (normal dağılımın üst limitinin 3 katından fazla) stronsiyum ranelat grubu için %1,4 ve plasebo grubu için %0,6'dır. Pek çok vakada, bu değerler tedavide bir değişiklik yapılmaksızın normale dönmüştür.

Pazarlama sonrası aşağıdaki olaylar rapor edilmiştir:

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: kusma, karın ağrısı, stomatit ve/veya ağızda ülserasyon dahil oral mukozal iritasyon.

Deri ve derialtı bozuklukları

Bilinmiyor: döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu gibi ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları. Eozinofili ve sistemik semptom ile görülen ilacın neden olduğu cilt döküntüsü (DRESS) gibi ciddi duyarlılık sendrom vakaları (bakınız 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları

Bilinmiyor: kas spazmı, miyalji, kemik ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrı gibi kas-iskelet sistemi ağrıları.

Psikiyatrik bozukluklar

Bilinmiyor: konfüzyon, uykusuzluk.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: periferik ödem, yüksek ateş (derinin aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili).

D_3 vitamini ile ilişkili istenmeyen reaksiyonlar D_3 vitamininin yüksek dozlarda verilmesi ve tedavi süresinin kontrolsüz olarak uzatılması neticesinde ortaya çıkabilir. Bu belirtiler; poliüri, polidipsi, hiperkalsiüri, hiperkalsemi, ateş, bulantı, rezidüel azotun yükselmesi ve anüridir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Stronsiyum ranelat:

Klinik araştırmalarda, sağlıklı postmenopozal kadınlarda 25 gün boyunca tekrarlanan günde 4 g'lık stronsiyum ranelat uygulaması sonucunda, ilacın iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir.

Sağlıklı erkek gönüllülerde ise tek doz olarak uygulanan 11 g stronsiyum ranelat sonucunda herhangi bir semptom görülememiştir. Klinik çalışmalarda uygulanan diğer doz aşımları sonucunda (maksimum 147 gün boyunca günde 4 g'a kadar) tıbben herhangi bir olay gözlemlenmemiştir.

Süt veya antasitler aktif maddenin emilimini azaltmakta yardımcı olabilir. Doz aşımı durumunda absorbe olmamış ilaç kusma yolu ile atılabilir.

D_3 vitamini:
Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.
Tedavi: Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir; orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda İ.V izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidLer veya İ.V fosfat uygulanır.
D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir.
Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlanabilir.
Kardiyak aritmiler, kardiyak monitorizasyon eşliğinde düşük dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik hastalıkları tedavisi için ilaçlar-kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen diğer ilaçlar, Vitamin D_3
ATC Kodu: M05BX03 (Stronsiyum ranelat), A11CC05 (vitamin D_3)
Stronsiyum ranelat
In vitro, stronsiyum ranelat:

- Hem kemik doku kültüründe kemik yapımını, hem de osteoblast prekürsör replikasyon ve kemik hücre kültüründe kolajen sentezini artırır.
- Osteoklast farklılaşmasını ve rezorbsiyon aktivitesini azaltarak kemik tekrar emilimini (rezorbsiyonunu) azaltır.

Bunlar da, kemik döngüsünün kemik yapımı yönünde yeniden dengelenmesini sağlamaktadır.
Stronsiyum ranelatın aktivitesi çeşitli klinik olmayan deneylerde incelenmiştir. Özellikle, sağlam sıçanlarda, stronsiyum ranelat trabeküler kemik kütlesini, trabeküla sayısını ve kalınlığını artırmaktadır; bunlar de kemik gücünde iyileşmeye neden olmaktadır.

Tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yüzeye abzorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatit kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır.
Stronsiyum ranelat kristal özelliklerini değiştirmez. Faz III çalışmalarında günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aylık tedavi sonrasında elde edilen iliyak krest kemiği biyopsilerinde, kemik kalitesi veya mineralizasyonunda azalma etkileri görülmemiştir.

Kalsiyumla karşılaştırıldığında, kemikte stronsiyum dağılımı (bakınız bölüm 5.2) ve stronsiyumun artmış X-ışını emiliminin kombine etkisi, dual-foton X-ışını absorpsiyometri (DXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümünde iyileşmeye yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin 2g/gün stronsiyum ranelat ile 3 yıl tedavi süresince, BMD değişiminin % 50'sine karşılık gelmektedir. Bu konu, stronsiyum ranelat ile tedavi süresince, BMD ölçümlerinin yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır. Stronsiyum ranelat tedavisinin kırılmaya karşı etkinliğini gösteren faz III çalışmalarında, ölçülen ortalama BMD artışı, lumbar kemikte yıllık yaklaşık %4 ve femoral boyunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tadavi sonunda lumbar kemikte %13-15, femoral boyunda ise %5-6 artış gözlenmiştir.

Faz III çalışmalarında, plaseboyla karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü ayından itibaren 3 yıla kadar, kemik yapımının biyokimyasal markerleri (kemiğe özgü alkalin fosfataz ve tip I prokolarjen'in C-terminal propeptidi) artmış ve kemik rezorbsiyonunkiler (serum C-telopeptid ve üriner N-telopeptid çapraz bağlantılar) azalmıştır.

Stronsiyum ranelatın farmakolojik etkilerinin yanı sıra, kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH) serum konsantrasyonlarında çok az azalma, kan fosfor konsantrasyonları ve toplam alkalin fosfataz aktivitesinde artış gözlemlenmiştir, ancak bunların klinik sonuçları gözlemlenmemiştir.

Klinik etkinlik
Osteoporoz, normal genç popülasyonun ortalama değerinden 2,5 SD ve daha az belkemiği veya kalça BMD'si olarak tanımlanmaktadır. Postmenopozal osteoporozla ilişkilendirilen risk faktörleri arasında, düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, erken menopoz,

sigara kullanımı hikayesi ve ailede orteoporoz hikayesi sayılmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısına bağlı olarak artmaktadır.

Postmenopozal osteoporozun tedavisi

Stronsiyum ranelatın kırığa karşı çalışma programı plasebo kontrollü, iki Faz III çalışmasından oluşmaktadır: SOTI çalışmasına, osteoporoz teşhisi konan (düşük lumbar BMD ve yaygın vertebra kırıkları) ve ortalama 70 yaş grubundaki 1,649 postmenopozal kadın dahil edilmiştir. TROPOS çalışması, osteoporoz teşhisi konan (alt femoral boyun BMD ve yarısından fazlasında yaygın kırık) ve ortalama 77 yaş grubundaki 5,091 postmenopozal kadını içermektedir. SOTI ve TROPOS çalışmaları beraber, 80 yaşının üzerindeki 1,556 hastayı içermektedir (çalışmadaki popülasyonun %23,1'i). Hastalar, günlük tedavilerine ek olarak (2 g/gün stronsiyum ranelat veya plasebo), her iki çalışma boyunca kalsiyum ve D vitamini katkısı almışlardır.

SOTI çalışmasında, 3 yıllık tedavi sonucunda, stronsiyum ranelat, yaygın vertebra kırıklarının göreceli riskini %41 oranında azaltmıştır (Tablo 1). Bu etki birinci yıldan itibaren anlamlı orandadır. Benzer faydalar, temelde birden fazla kırığı olan kadınlarda da gözlenmiştir. Klinik vertebral kırıklarla ilgili olarak (sırt ağrısıyla bağlantılı kırıklar ve/veya vücut yüksekliğinde en az1 cm. kısalma olarak tanımlanmaktadır) göreceli risk %38 oranında azalmıştır.

Stronsiyum ranelat, boyda en az 1 cm kısalma olan hastaların sayısında plaseboya oranla azalma sağlamıştır. Hem QUALIOST özel ölçümünün tüm skorları (fiziksel ve zihinsel), hem de SF-36 genel ölçümünün Genel Sağlık algılama skoru, stronsiyum ranelatın plaseboyla karşılaştırıldığında faydalı olduğunu göstermektedir.

Stronsiyum ranelatın yeni vertebral kırık riskini azaltmadaki etkinliği, temelde frajilite fraktürü olmayan osteoporozlu hastaları içeren TROPOS çalışması ile doğrulanmıştır.

Tablo 1: Vertebral kırıkları olan hastalardaki vakalar ve göreceli risk azalması

	Plasebo	**Stronsiyum ranelat**	**Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CI %95), p değeri**
SOTI	N= 723	N=719	
3 yıl boyunca yeni vertebral kırık	%32,8	%20,9	%41 (27-52), p<0,001
1. yılın sonunda yeni vertebral kırık	%11,8	%6,1	%49 (26-64), p<0,001
3 yıl boyunca yeni klinik vertebral kırık	%17,4	%11,3	%38 (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
3 yıl boyunca yeni vertebral kırık	%20,0	%12,5	%39 (27-49), p<0,001

SOTI ve TROPOS çalışmalarının katılan 80 yaşın üzerindeki hastaların ortak analizinde, STRONOS 3 seneyi aşan tedavi süresince, yeni vertebral kırıkların göreceli oluşma riskini %32 azaltmıştır (vaka oranı plasebo ile %26,5 iken, stronsiyum ranelat %19,1).

SOTI ve TROPOS çalışmalarının ortak analizinden lumbar kemik ve/veya femoral boyun BMD'leri osteopenik menzilde olan, yaygın kırığı olmayan ancak ek olarak kırık için en az bir risk faktörü taşıyan hastaların (N-176) çalışma sonrası analizinde, stronsiyum ranelat 3 yıl süresince ilk vertebral kırık riskini %72 azaltmıştır (vertebral kırık vaka oranı plasebo ile %12,0 iken stronsiyum ranelat ile % 3,6).

TROPOS çalışmasından ayrıca, yüksek kırık riski taşıyan ve belirli bir medikal durumu olan [femoral boyun BMD T-değeri $\leq$-3 SD (NHANES III kullanılarak üreticinin -2,4'e karşılık gelen menzili) ve yaş $\geq$74] bir hasta altgrubunda (n=1,997, yani TROPOS çalışma popülasyonunun %40'ı), çalışma sonrası analizde, 3 yıllık tedavi sonrasında FULLBONE D3'ün plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kalça kırığı riskini %36 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (tablo 2).

Tablo 2: Kalça kırıkları olan hastalardaki vakalar ve BMD≤-2,4 SD (NHANES III) ve yaş ≥74 olan hastalarda göreceli risk azalması

	Plasebo	**Stronsiyum ranelat**	**Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CI %95), p değeri**
TROPOS	N=995	N=982	
3 yıl boyunca kalça kırığı	%6,4	%4,3	%36 (0-59), p=0,046

D_3 vitamini

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferoldür (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, kalsiferole (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)2D2 vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D_3 vitamini). Bu madde dışarıdan alınamaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analoğunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5α-kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün 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-dihidroksikolekalsiferole [1,25-(OH)2D_3 vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)2D_3 (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-hidroksikolekalsiferolden gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol, kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin toplam kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5-2 gün geçmesi gerekir.

Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D_3 vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D_3 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 çürümeleri, çoğunlukla D_3 vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Stronsiyum ranelat 2 stabil stronsiyum atomu ve 1 ranelik asit molekülünden oluşmakta ve organik kısım, moleküler ağırlık, farmakokinetik ve molekülün kabul edilebilirliği açısından en iyi uyuşmayı sağlamaktadır. Stronsiyum ve ranelik asidin farmakokinetiği, sağlıklı genç erkeklerde ve sağlıklı postmenopozal kadınlarda değerlendirilmiş, aynı zamanda yaşlı kadınları da içeren postmenopozal osteoporozlu kadınlarda da uzun dönem etkileri gözlemlenmiştir.

Yüksek polaritesi sebebiyle ranelik asidin emilim, dağılım ve plazma proteinlerine bağlanması düşüktür. Ranelik asidin birikimi yoktur, hayvan ve insanlarda metabolizmasıyla ilgili bir kanıt görülmemiştir. Emilen ranelik asit değişmeden böbrekler yoluyla elimine olmaktadır.

<u>Emilim:</u>

Stronsiyum ranelat: Oral yoldan 2 g stronsiyum ranelat alımından sonra, stronsiyumun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir (aralık %19-27). En yüksek plazma konsantrasyonlarına 2 g'lık tek doz alımından 3-5 saat sonra ulaşılmaktadır. Stronsiyum ranelatın kalsiyum veya gıda ile alımı, yemekten 3 saat sonra alınması ile karşılaştırıldığında stronsiyumun biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltmaktadır. Stronsiyum göreceli yavaş emilimi sebebiyle, FULLBONE D3 alımından hemen önce veya sonra kalsiyum ve gıda

alımından kaçınılmalıdır. Oral yoldan alınan D vitaminin stronsiyum ranelata maruz kalma üzerine hiçbir etkisi görülmemiştir.

D_3 vitamini: D_2 ve D_3 vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D_3 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)2D_3 (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

Stronsiyum ranelat: Stronsiyum dağılma hacmi yaklaşık 1 L/kg.'dır. Stronsiyumun insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%25) ve stronsiyumun kemik dokusuna yüksek afinitesi vardır. İliyak krest kemiği biyopsilerinden ölçülen stronsiyum konsantrasyonlarından, günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aya kadar tedavi edilen hastalarda 3 yıllık tedavi sonrasında kemik stronsiyum konsantrasyonunun bir platoya ulaşabildiği gözlenmiştir. Hastalarda tedavi haricinde stronsiyumun kemikten eliminasyon kinetiğini gösterecek veri bulunmamaktadır.

D_3 vitamini: D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir D vitamini-bağlayan protein tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir, bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25-$(OH)_2$ metabolitininki 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:

Stronsiyum ranelat: Divalent katyon olduğundan, stronsiyum metabolize olmaz. Stronsiyum ranelat sitokrom P450 enzimleri inhibe etmemektedir.

D_3 vitamini: Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-$(OH)_2D_3$'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferole dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı kontrol altında değildir

ve 1,25-$(OH)_2D_3$ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda 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 kolekalsiferolün ve kalsiferolün 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 tubuluslarda olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-$(OH)_2D_3$) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desidua, cilt ve granülomatöz 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-$(OH)_2D_3$'dür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-$(OH)_2D_3$ oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-$(OH)_2D_3$ ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar. Ayrıca, 1,25-$(OH)_2D_3$ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatemi, 1-hidroksilazı uyarır; hiperfosfatemi ise bu enzimi baskılar. Söz konusu enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde baskılanabilir.

<u>Eliminasyon:</u>

Stronsiyum ranelat: Stronsiyumun eliminasyonu zaman ve dozdan bağımsızdır. Stronsiyumun etkili yarılanma ömrü 60 saattir. Stronsiyumun atılımı böbrekler ve gastrointestinal sistem yoluyla olur. Plazma klerensi yaklaşık 12 mL/dak (CV %22) ve renal klerensi yaklaşık 7 mL/dak.'dır (CV %28).

D_3 vitamini: D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25$(OH)_2D_3$ enterohepatik dolaşıma girerler.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

D_3 vitamini: Normal bireylerde, Vitamin D çok yüksek dozlara kadar lineer bir emilim gösterir. Ancak endojen vitamin D miktarı, emilim bozuklukları, gıda alımı ve genetik durum vitamin D emilimini etkiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Stronsiyum ranelat: Hafif ve orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-70 ml/dak), kreatinin klerensi azaldıkça stronsiyum klerensi de azalmakta (30-70 ml/dak kreatinin klerensinden yaklaşık %30 azalma), dolayısıyla stronsiyum plazma seviyelerinde artışa sebep olmaktadır. Faz III çalışmalarda, hastaların %85'inin kreatinin klerensleri 30 ile 70 ml/dak arasında, %6'sı 30ml/dak'nın altındadır ve ortalama kreatinin klerensi yaklaşık 50 ml/dak'dır. Dolayısıyla, hafif ve orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'ının altında), farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Stronsiyum ranelat: Popülasyon farmakokinetik verisi, yaş ile hedef popülasyondan stronsiyumun klerensi arasında bir ilişki göstermemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Stronsiyum ranelat: Klinik öncesi veri, güvenlilik farmakoloji, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele dayalı konvansiyonel çalışmalar temel alındığında, insanlar üzerinde belirli bir zarar olmadığını görülmektedir.

Sıçanlara kronik olarak oral yoldan verilen yüksek dozda stronsiyum ranelat, özellikle de kendinden kırıklar ve gecikmiş mineralizasyon olmak üzere kemik ve diş anormaliliklerine yol açmıştır. Bu etkiler kemik stronsiyum seviyelerinde uzun dönem klinik kemik stronsiyum seviyelerinde olduğundan 2-3 kat fazla bildirilmiştir ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülmektedir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan gelişme toksisitesi çalışmalarında, yavrularda kemik ve diş anormaliliklerine (örneğin eğri uzun kemikler ve dalgalı kaburgalar) rastlanmıştır. Bu etkiler tedavinin kesilmesinden 8 hafta sonra geri döndürülebilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr
Polivinilpirolidon (PVP K30)
Sodyum hidrojen karbonat
Polietilen glikol (Peg 6000)
Aspartam (E951)
Asesülfam Potasyum
Sukraloz (E955)
Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.
Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

60 efervesan tablet, plastik tüp/silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beseri 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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No: 2/13

Zeytinburnu/İSTANBUL

Telefon: 0 212 482 58 91

Faks: 0 212 482 58 91

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

236/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ