

## 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<sub>3</sub> 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.

**Geriatrik 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 akalazyaya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde
- Bu ürünün bileşimindeki maddelerin herhangi birine karşı 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 kötüleşen mide yanması halinde ilacı kesip, doktora başvurularını bildirmelidir.

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

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

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit 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 değerlendirilmenin yapılması dikkate alınmalıdır.

Tedavi esnasında mümkünse bu hastalar invaziv dental işlemlerden kaçınılmalıdır. 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 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.

D<sub>3</sub> vitamini düzensiz aşırı kalsitriol üretimiyle ilişkili hastalıkları olan (örn., lösemi, lenfoma, sarkoidozis) hastalara verildiğinde hiperkalseminin ve/veya hiperkalsiürinin şiddetini artırabilir. Bu hastalarda idrar ve serum kalsiyumu izlenmelidir.

Malabsorbsiyonlu hastalar D<sub>3</sub> vitaminini yetersiz absorbe edebilirler.

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 kalıtsal 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 irritasyonlara 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 kütlelerinde 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.

H<sub>2</sub> reseptör blokörleri: İntravenöz yoldan ranitidin uygulandığında oral alendronatın biyoyararlanımı 2 katına çıkmıştır. Biyoyararlanımdaki bu artışın klinik önemi ve oral H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle biyoyararlanımda benzer bir artış 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 ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  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 osteonekroz rapor edilmiştir. Raporların çoğu kanser hastalarına ait iken bazı raporlar osteoporoz tedavisi alan hastalara aitti. Genellikle, çene osteonekrozu diş çekimi ve/veya lokal infeksiyon (osteomyelit 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, periferik 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, higroskopik 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 analogudur. Bifosfonatlar, kemikte bulunan hidroksiapatite bağlanan pirofosfatın sentetik analogudur.

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 kenarlardan yoksundur. Alendronat osteoklastın bağlanmasına müdahale etmez ancak osteoklastın aktivitesini inhibe eder. Sıçanlarda radyoaktif [<sup>3</sup>H] kullanılarak yapılan çalışmada, alendronatın osteoklast yüzeyine tutulmasının osteoblast yüzeyine tutulmasından 10 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

**Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>):**

Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>), kalsiyum düzenleyici hormon kalsitriolün doğal prekürsörü olan sekosteroldür. Beyaz, kristalize kokusuz bir tozdur. Suda çözünmez, organik çözücülerde çözünür ve bitkisel yağlarda az çözünür.

D<sub>3</sub> vitamini ultraviyole ışığı ile previtamin D<sub>3</sub>'ün 7-dehidrokolesterolün fotokimyasal konversiyonu yoluyla ciltte meydana gelir. Bu vitamin D<sub>3</sub>'ün enzimatik olmayan izomerizasyonu ile tamamlanır.

Güneş ışığı yokluğunda vitamin D<sub>3</sub> esansiyel besleyici elemanıdır. Derideki D<sub>3</sub> vitamini ve diyet yolu ile alınan D<sub>3</sub> vitamini (şilomikronlara absorbe edilen) karaciğerde 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e dönüşür.

Karaciğerde 1,25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>(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 absorpsiyonunu artırır.

Vitamin D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 prelinik 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 [<sup>14</sup>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 güvenirlilik 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<sub>3</sub> EAA<sub>1-120</sub> saat (serum konsantrasyon zaman eğri altı alan) 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub>'ün biyoyararlanımı Vit D<sub>3</sub>'ün tek başına alınması ile aynıdır.

#### Dağılım:

Emilimin ardında Vitamin D<sub>3</sub> kanda şilomikronların içine girer. Hızla karaciğere dağılır ve 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur. Az miktarda adipoz dokuya dağılır ve daha sonra dolaşıma salınmak için burada vitamin D<sub>3</sub> olarak depo edilir. Dolaşıma geçen Vit D<sub>3</sub> vitamin D bağlama proteinine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Vitamin D<sub>3</sub> hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> ve sonradan böbrekte metabolize olarak biyolojik olarak aktif form olan 1,25 – dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur. Eliminasyondan önce tekrar hidroksilasyona uğrar. D<sub>3</sub> vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

Her iki hidroksilasyon da eliminasyona uğrar. Vitamin D<sub>3</sub>'ün az bir kısmı glukuronidasyon 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<sub>3</sub> 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 prelinik 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 vitaminD<sub>3</sub> metabolitini oluşturma yetisi azalacaktır.

#### Karaciğer yetmezliği:

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

D<sub>3</sub> vitamini yetersiz safra üretimine bağlı malabsorpsiyonu olan hastalarda yeterli oranda emilmeyebilir.

### 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 °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](mailto: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**