

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONENORM 70 mg/5600 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 5600 IU vitamin D₃ 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

Kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, haftada bir 70 mg / 5600 IU. (1 efervesan tablet)'dur.

Osteoporoz hastalığının doğasına bağlı olarak BONENORM uzun süre kullanılır.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

BONENORM 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 BONENORM'un emilimini azaltabilirler.

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

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

Özofagus kanseri riskini artırabildiğini bildiren raporlar nedeni ile Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflüsü olan hastalarda oral bifosfonat preparatlarının kullanımından kaçınılmalıdır.

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 başvurmaları bildirilmelidir.

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.

Ciddi özofageal istenmeyen olay riski, BONENORM'u aldıktan sonra uzanan ve/veya ilacı bir bardak dolusu su ile almayan ya da özofagus iritasyonunu düşündüren semptomları oluştuğundan 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 başka bir bifosfonat uygulandığında semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Mideye geçişi kolaylaştırmak ve böylece potansiyel özofagus iritasyonlarını azaltmak için hastalar alendronatı bir bardak dolusu suyla yutmalı ve en az yarım saat boyunca uzanmadan dik pozisyonda durmalıdırlar.

D₃ 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 D₃ vitaminini yetersiz absorbe edebilirler.

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.

Aspartam ile ilgili uyarı;

BONENORM'da aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonürisi (ender rastlanan kalıtsal bir hastalık) olan hastalar 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;

BONENORM 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 nedenle 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.

Kolekalsiferol (Vit 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)

BONENORM'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.

BONENORM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

BONENORM'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. Emziren kadınlara BONENORM verilmemelidir.

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 hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Seyrek: Üveit, sklerit, episklerit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, diyare, flatulans, özofageal ülser*, disfaji abdominal distansiyon, asit regürjitasyon

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

Seyrek: Orofarengeal ülserasyon, özofageal darlık, üst gastrointestinal perforasyon, ülser ve kanama

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı, eritem

Seyrek: Fotosensitivite ile birlikte döküntü

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz de dahil olmak üzere şiddetli cilt reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kemik, kas-iskelet ağrısı, kas krampları

Çok seyrek: Şiddetli kemik, kas-iskelet ağrısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Semptomatik hipokalsemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dâhil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Tedavinin başlatılması ile ilgili, akut faz yanıtında olduğu gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık, 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 alendronat sodyum alan hastaların serum kalsiyum ve fosfatında yaklaşık %10 ve 18 ve plasebo alan hastaların %3-12'sinde, hafif ve geçici yükselmeler gözlenmiştir. Bununla birlikte her iki tedavi grubunda, serum kalsiyumunda azalmaların insidansı [< 8.0 mg/dl (2.0 mM)] ve serum fosfatında azalmaların insidansı [≤ 2.0 mg P/dl (0.65 mM)] ile benzer olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Alendronat sodyum (trihidrat) doz aşımının tedavisiyle ilgili mevcut 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 kusmaya teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

Diyalizin bir faydası yoktur.

Hipokalsemi durumunda gerekirse I.V. kalsiyum tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05BB03

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 rezorpsiyon inhibisyonu yapanlardan biri alendronattır. Alendronat mineralizasyon defektine neden olmadığı için birçok iskelet hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoporoz, paget hastalığı ve malignitelere bağlı hümorale hiperkalsemi tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.

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

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-dehidrokolesterolün 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 absorpsiyonunu artırır.

Vitamin D₃ normal kemik oluşumu için gereklidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Alendronat sodyum

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

Alendronat sodyum + D₃ vitamin kombinasyonundaki alendronat 70 mg alendronat sodyuma biyoeşdeğerdir.

Standart bir kahvaltudan 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).

Kolekalsiferol

BONENORM bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir yemekten iki saat önce alındığında serum- konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA_{0-120saat}) D₃ vitamini için 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. BONENORM içindeki 5600 IU D₃ vitamininin biyoyararlanımı D₃ vitamininin tek başına verildiği zamanki ile benzerdir.

Dağılım:

Alendronat sodyum (trihidrat):

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

Kolekalsiferol:

Emilimin ardında vitamin D₃ kanda şilomikronların içine girer. Hızla karaciğere dağılır ve 25-hidroksi vitamin D₃'e metabolize olur. Az miktarda adipoz dokuya dağılır ve daha sonra dolaşıma salınmak için burada vitamin D₃ olarak depo edilir. Dolaşıma geçen Vit D₃ vitamin D-bağlama proteinine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Alendronat sodyum (trihidrat):

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

Kolekalsiferol:

Vitamin D₃ hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D₃'e metabolize olur ve sonra böbreklerde biyolojik olarak aktif formu olan 1,25- dihidroksivitamin D₃'e metabolize olur. Sonraki hidroksilasyon, eliminasyondan önce görülür. D₃ vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

Eliminasyon:

Alendronat sodyum (trihidrat):

Alendronatın [¹⁴C] 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 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 feçeste ya çok az bulunmuş ya da hiç bulunmamıştır. İnsanlarda terminal yarılanma ömrünün 10 yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu, alendronatın iskeletten serbest bırakıldığını ortaya koymaktadır

Kolekalsiferol:

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. BONENORM oral bir dozunu takiben serumdaki D₃ vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Alendronat:

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

Kolekalsiferol:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klinik öncesi çalışmalar alendronatın kemiklerde birikmediğini ve idrardan hızlı bir şekilde atıldığını göstermiştir. Hayvanlarda alendronatın kümülatif i.v olarak 35 mg/kg doza kadar uygulandığında kemiklerde doygunluğa ulaştığına dair kanıt bulunmamıştır. Klinik bilgi mevcut olmamasına rağmen, hayvanlarda olduğu gibi böbrek yetmezliği olan hastalarda alendronatın atılımı azalır. Bu nedenle, böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastaların kemiklerinde alendronatın çok fazla miktarda birikimi beklenebilir. (Bkz Bölüm 4.2)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile toksikolojik çalışmalar yapılmamıştır. Alendronat ve kolekalsiferol ile ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sunulmuştur;

Alendronat

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 distosiye neden olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda, yüksek doz verilen sıçanlar, tam olmayan fetal ossifikasyon insidansında artış göstermiştir. İnsanlardaki sıklığı bilinmemektedir.

Kolekalsiferol

İnsanlara verilen dozlardan daha yüksek dozlarda verildiği hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidrus

Sodyum Karbonat

Sodyum Hidrojen Karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Polietilenglikol

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 saklayınız.

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 atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:8 Tozkoparan

Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 76 41

Faks: 0 212 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

232/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ