

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONEX-D tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Alendronik asit	70 mg (alendronat sodyum olarak)
Vitamin D3 (Kolekalsiferol)	2800 IU (70 µg)

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidroz	160 mg
Kroskarmeloz sodyum (Ac-Di-Sol)	23.65 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü düz diğer yüzü çentikli, yuvarlak, bombeli tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BONEX-D kalça ve vertebra kırıkları (vertebral kompresyon kırıkları) dahil olmak üzere kırıkların önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir.

BONEX-D kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz haftada bir kez olmak üzere bir tablettir. Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemiştir. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, özellikle 5 yıl veya daha uzun süreli kullanımın ardından, BONEX-D'nin yarar ve potansiyel risklerine göre bireysel hasta bazında periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Haftada bir kez alınan BONEX-D dozunu atlayan hastaların, hatırladıkları günün ertesi sabahı bir tablet almaları bildirilmelidir. Hastalar aynı gün içinde iki tablet almamalıdır ve belirlemiş oldukları gün ilacı almak kaydıyla haftada bir kullanmaya devam etmelidirler.

Osteoporozda hastalık sürecinin doğal gelişimi uzun sürdüğünden, BONEX-D uzun süreli kullanım için amaçlanmıştır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

Alendronatın daha iyi emilmesi için:

BONEX-D, ilacın alındığı gündeki ilk besin, içecek veya ilaçtan (antasid, kalsiyum katkıları ve vitaminler dahil) en az yarım saat önce yalnızca su ile (maden suyu değil) birlikte alınmalıdır. Diğer

içecekler (maden suyu dahil), besin ve bazı ilaçların alendronat absorpsiyonunu azaltması olasıdır (bkz. bölüm 4.5).

İlacın zofagus iritasyonu ve ilişkili diğer advers reaksiyonların riskini azaltmak için, aşağıdaki talimatlara sırasıyla uyulmalıdır (bkz. bölüm 4.4):

- BONEX-D yalnızca, sabah kalktıktan sonra tam dolu bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır (200 ml'den az olmamak kaydıyla).
- Hastalar BONEX-D'yi sadece bütün olarak yutmalıdırlar. Hastalar tableti kırmamalı veya iğnememeli veya ağızlarında eritmemelidirler, çünkü potansiyel orofarinjiyal ülserasyon oluşabilir.
- Hastalar günün ilk öğününü yedikten sonraki sreye kadar uzanmamalıdırlar.
- Hastalar BONEX-D aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmamalıdırlar.
- BONEX-D gece yatmadan ya da sabah yataktan kalkmadan önce alınmamalıdır.

ğnlerle alınan kalsiyum yeterli değilse, hastaların ek kalsiyum almaları gerekir (bkz. bölüm 4.4). Ek olarak alınan diğer vitamin ve besin destek rnlerindeki D vitamini miktarı göz önünde bulundurularak, D vitamini desteği alınmalıdır. BONEX-D ile haftada 1 kez 2800 IU D₃ vitamini alımının, günlük 400 IU D vitamini alımına eşdeğer olup olmadığı hakkında çalışma yapılmamıştır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dk'dan küçük olan hastalar için sınırlı deneyim olduğundan BONEX-D nerilmez. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dk'dan büyük olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon

BONEX-D'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaşından küçük olan çocuklarda çalışılmamıştır.

BONEX-D 18 yaşından küçük olan çocuklarda yeterli veri olmadığından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da ilacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı alerji.
- Özofagus anomalileri ve akalazyaya veya daralma gibi özofagusun boşalmasını geciktiren diğer faktörler.
- En az 30 dakika dik oturamamak ya da ayakta duramamak.
- Hipokalsemi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

Alendronat

Üst gastrointestinal advers reaksiyonlar

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Alendronat, üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilir. Disfaji, özofajiyal hastalık, gastrit, duodenit, ülser, veya geçmiş bir yıl içerisinde; peptik ülser, aktif gastrointestinal kanama veya piloroplasti hariç üst gastrointestinal kanal cerrahisi gibi büyük bir mide-barsak problemi geçirmiş olmak gibi aktif bir gastrointestinal problemi olan hastalara alendronat verildiğinde altta yatan hastalık nedeninin kötüleşme olasılığından dolayı dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.3). Hekimler, Barrett özofagusu olan hastalarda, hastanın bireysel durumuna göre alendronatın faydalarını ve potansiyel risklerini göz önünde bulundurmalıdırlar.

Alendronat alan hastalarda, özofajit, özofagus ülserleri ve özofagus erozyonları ve bunları nadiren izleyen özofagus darlığı gibi özofajiyal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı olgularda bu reaksiyonlar ağır olmuş ve hastanın hospitalizasyonunu gerektirmiştir. Dolayısıyla, hekimler olası bir özofajiyal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, yutkunmada güçlük veya retrosternal ağrı veya yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde alendronatı kesip, hekime başvurmaları bildirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Ciddi özofajiyal istenmeyen olay riski, alendronat aldıktan sonra uzanan ve/veya özofagus iritasyonunu düşündüren semptomları oluştuğundan sonra ilacı almaya devam eden hastalarda daha fazla görülmektedir. İlacın nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması ve hastanın anlamasının sağlanması çok önemlidir (bkz. bölüm 4.2). Hastalara bu talimatlara uymadıkları takdirde özofagus problemleri yaşama risklerinin artabileceği söylenmelidir.

Alendronat ile kapsamlı klinik çalışmalarda risk artışı görülmemekle birlikte ender olarak (pazara sunulduktan sonra) mide ve duodenum ülserleri bildirilmiştir; bunların bazıları şiddetli ve komplikasyonludur (bkz. bölüm 4.8).

Çene osteonekrozu

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahi) ile birlikte iyileşmede gecikme ile ilişkili çene osteonekrozu, primer olarak intravenöz bifosfonatlar ile tedavi edilen kanserli hastalarda rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroid almaktadır. Çene osteonekrozu oral bifosfonat kullanan osteoporozlu hastalarda da rapor edilmiştir.

Çene osteonekrozu gelişiminde bireysel risk değerlendirilirken, aşağıdaki risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır:

- bifosfanatın gücü (zoledronik asit için en yüksektir), uygulama yolu (yukarıya bakınız) ve kümülatif doz
- kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, sigara içmek
- dental hastalık öyküsü, zayıf oral hijyen, periodontal hastalık, invaziv dental prosedürler ve zayıf bağlantılı protezler.

Hastalarda zayıf dental durum olduğunda, oral bifosfonatlarla tedaviden önce, diş muayenesi yapılmalı ve dişler için uygun koruyucu önlemler alınmalıdır.

Bu hastalara tedavi sırasında inavazif dental prosedürler uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda dental operasyon yapılması, durumu daha da kötüleştirebilir. Dental uygulama gerektiren hastalarda bifosfonat tedavisine son verilmesinin çene osteonekrozu riskini düşürüp düşürmediğine ait veri bulunmamaktadır. Tedaviyi yapan hekim her bir birey için fayda/zarar değerlendirmesini yaparak tedavi planı hazırlamalıdır.

Bifosfanat tedavisi süresince, tüm hastalar iyi ağız hijyeninin idamesi, rutin dental kontroller ve dental mobilite, ağrı veya şişme gibi herhangi bir oral semptomun bildirilmesi konusunda desteklenmelidirler.

Kas-iskelet ağrısı

Bifosfonatları kullanan hastalarda, kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, bu semptomlar nadiren şiddetli ve/veya güçsüzleştirici (bkz. bölüm 4.8) olmuştur. Semptomların başlama zamanı tedaviye başladıktan bir gün sonrası ile aylar sonrasına kadar değişebilmektedir. Tedavi kesildikten sonra birçok hastada semptomlar düzelmiştir. Aynı ilaç ya da bir başka bifosfonat uygulandığında semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Stres kırıkları

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir.

Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir. Kırıklar çoğunlukla bilateraldir, dolayısıyla bifosfonatla tedavi gören ve femur shaft kırığı görülen hastalarda kontralateral femur muayene edilmelidir. Bu kırıkların yetersiz iyileştiği de rapor edilmiştir. Atipik femur kırığından şüphelenilen hastalarda, bireysel yarar-risk değerlendirmesine dayanılarak, hastanın değerlendirilmesi devam ederken bifosfonat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bifosfonat tedavisi süresince hastalara her türlü uyluk, kalça veya kasık ağrısını bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu belirtilerle gelen her hasta tam olmayan bir femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği

BONEX-D glomerüler filtrasyon oranı < 35 ml/dak. olan böbrek yetmezliği hastalarında önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Kemik ve mineral metabolizması

Östrojen eksikliği ve yaşlanma dışında kalan osteoporoz nedenleri dikkate alınmalıdır.

BONEX-D ile tedaviye başlamadan önce hipokalsemi durumu düzeltilmelidir (bkz. bölüm 4.3). BONEX-D tedavisine başlanmadan önce diğer mineral metabolizması bozuklukları da (D vitamini eksikliği ve hipoparatiroidizm gibi) etkin olacak şekilde tedavi edilmelidir. BONEX-D'nin içerisindeki D vitamini miktarı, D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesi için yeterli değildir. Bu durumdaki hastalarda, serum kalsiyumu ve hipokalsemi semptomları, BONEX-D ile tedavi boyunca izlenmelidir.

Özellikle kalsiyum emilimi azalabilen glukokortikoidler alan hastalarda, kemik mineralini artırmada, alendronatın pozitif etkilerine bağlı olarak, serum kalsiyum ve fosfatında azalmalar ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle küçük ve asemptomatiktir. Ancak nadiren de olsa semptomatik hipokalsemi rapor edilmiştir ve genellikle predispozan faktörlü (örn; hipoparatiroidizm, D vitamini yetersizliği ve kalsiyum malabsorpsiyonu) hastalarda ortaya çıkar ve bazen şiddetlidir (bkz. bölüm 4.8).

Kolekalsiferol

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.

Malabsorpsiyonlu hastalar, D₃ vitaminini yeterli olarak absorbe edemeyebilirler.

Yardımcı maddeler:

Laktoz: Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum: Bu tıbbi ürünün her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Alendronat sodyum

Birlikte alındığında, yiyecekler ve içecekler (maden suyu dahil), kalsiyum preparatları, antasitler ve diğer oral ilaçlar alendronatın emilimini etkileyebilir. Bu nedenle, alendronattan sonra başka bir oral ilaç almadan önce, en az yarım saat beklenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Steroid olmayan antiinflatuar ilaçların kullanımı gastrointestinal iritasyon ile ilişkili olduğundan, bu ilaçlar alendronat ile birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Kolekalsiferol

Olestra, mineral yağlar, orlistat ve safra asidi sekestranları (örn., kolestiramin, kolestipol), D vitamininin emilimini azaltabilir. Antikonvülzanlar, simetidin ve tiyazidler D vitamini katabolizmasını artırabilir. Kişiye özel D vitamini takviyesi düşünülebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Menapoz sonrası kadınlarda kullanımı mevcuttur.

Gebelik dönemi

BONEX-D'nin yalnızca menopoz sonrası kadınlarda kullanımı amaçlanmıştır ve bundan dolayı gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda BONEX-D kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/föetal gelişim/ ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebe sığanlara verilen alendronat, hipokalsemi ile ilişkili olarak güç doğuma neden olmuştur (bkz. bölüm 5.3).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda yüksek doz D vitamini ile birlikte hiperkalsemi ve reproduktif toksisite gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

BONEX-D'nin yalnızca menapoz sonrası kadınlarda kullanımı amaçlanmıştır ve bundan dolayı emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kolekalsiferol ve bazı aktif metabolitleri anne sütüne geçmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bifosfonatlar kemik matriksinin yapısına girer ve daha sonra da buradan, yıllar boyunca yavaş yavaş serbest kalır. Erişkin insan kemiğinin yapısına giren bifosfonat miktarı, dolayısıyla sistemik dolaşıma geri dönen miktar, doğrudan doğruya bifosfonat tedavisinin süresine ve kullanılan doza bağlıdır (bkz bölüm 5.2). İnsanlardaki fetal riskler hakkında hiçbir veri yoktur. Ancak bir bifosfonat tedavisi tamamladıktan sonra gebe kalan bir kadında, özellikle iskelet üzerinde zararlı olması şeklinde teorik bir risk vardır. Bifosfonat tedavisinin kesilmesinden, kadının gebe kalmasına kadar geçen süre, kullanılan bifosfonatın hangisi olduğu ve kullanılma yolu (oral ya da intravenöz) gibi değişkenlerin böyle bir risk üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BONEX-D ile bazı hastaların araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilen belli advers reaksiyonlar bildirilmiştir. BONEX-D'ye karşı bireysel cevaplar farklı olabilir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar; karın ağrısı, dispepsi, özafajiyal ülser, disfaji, abdominal distansiyon ve asit rejürjitasyonunu içeren üst gastrointestinal advers reaksiyonlardır ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar alendronatın pazarlama sonrası kullanımında ve/veya klinik çalışmalarda rapor edilmiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde 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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<i>Seyrek:</i> Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi ¹

Sinir sistemi hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Baş ağrısı, baş dönmesi ² <i>Yaygın olmayan:</i> Disguzi
Göz hastalıkları	<i>Yaygın olmayan:</i> Göz iltihabı (üveit, sklerit,episklerit)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Vertigo ²
Gastrointestinal hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, ishal, flatulans, özofajiyal ülser ³ , disfaji ³ , abdominal distansiyon, asit rejürjitasyonu <i>Yaygın olmayan:</i> Bulantı, kusma, gastrit, özofajit ³ , özofajiyal erozyon ³ , melena <i>Seyrek:</i> Özofajiyal striksiyon ³ , orofarenjiyal ülserasyon ³ , üst gastrointestinal PUK'lar (perforasyon, ülserler, kanama) ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Alopesi ² , prurit ² <i>Yaygın olmayan:</i> Döküntü, eritem <i>Seyrek:</i> Fotosensitivite ile birlikte döküntü, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil, şiddetli deri reaksiyonları ⁴
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<i>Çok yaygın:</i> Bazen şiddetlenen kas iskelet (kemik, kas veya eklem) ağrısı ^{1,2} <i>Yaygın:</i> Eklemlerde şişme ² <i>Seyrek:</i> Çene osteonekrozu ^{1,4} , atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon) ⁵
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<i>Yaygın:</i> Asteni ² , periferik ödem ² <i>Yaygın olmayan:</i> Tipik olarak tedavinin başlangıcı ile ilişkili akut-faz yanıtında olduğu gibi geçici semptomlar (miyalji, kırıklık ve nadiren ateş) ²
¹ Bakınız bölüm 4.4 ² Klinik çalışmalardaki sıklık, ilaç ve plasebo grubuyla benzerdir. ³ Bakınız bölüm 4.2 ve 4.4 ⁴ Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyimde tespit edilmiştir. Seyreğin sıklığı, klinik çalışmalara göre değerlendirilmiştir. ⁵ Pazarlama sonrası deneyimde saptanmıştır.	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Alendronat

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

Alendronat ile doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bir bilgi yoktur. BONEiX —D ile doz aşımı durumunda alendronatı bağlamak için süt veya antasitler verilmelidir. Özofagus iritasyonu riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve dik tutulmalıdır.

Kolekalsiferol

Genellikle sağlıklı yetişkinlerde D vitamini toksisitesi 10.000 IU/gün'den az dozlarda kronik tedavi süresince bildirilmemiştir. Sağlıklı yetişkinlerde gerçekleştirilen klinik bir çalışmada D₃ vitamini 4000 IU dozda 5 aya kadar hiperkalsemi ya da hiperkalsiüri ile ilişkili bulunmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan bifosfonat ve kalsiyum kombinasyonu

ATC kodu: M05BB03

BONEX-D iki ayrı etkin madde içeren (alendronat sodyum trihidrat ve kolekalsiferol (vitamin D₃)) bir bileşik tablettir.

Etki mekanizması

Alendronat

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

Kolekalsiferol (D₃ vitamini)

D₃ vitamini deride, 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışınlarla vitamin D₃'e dönüşümüyle üretilir. Yeterli güneş ışığından yoksun olan durumlarda, D₃ vitamini esansiyel bir diyet besinidir. D₃ vitamini, karaciğerde 25-hidroksivitamin D₃'e dönüştürülür ve gerekli olana kadar depo edilir. Böbreklerde aktif, kalsiyum mobilize eden hormon 1,25-dihidroksivitamin D₃'e (kalsitriol) dönüşüm sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. 1,25-dihidroksivitamin D₃'ün ana etkisi, hem kalsiyumun hem de fosfatın barsaktan emilimini artırmak, hem de serum kalsiyumu, böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik yapımını ve yıkımını düzenlemektir.

D₃ vitamini normal kemik yapımı için gereklidir. D vitamini yetersizliği hem güneş ışığı alımı hem de gıdalarla alım yetersiz olduğunda ortaya çıkar. Bu yetersizlik negatif kalsiyum dengesi, kemik kaybı ve iskelet kırığı riskinde artışla ilişkilidir. Ciddi olgularda, D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidi, hipofosfatemi, proksimal kas güçsüzlüğü ve osteomalaziye yol açarak, osteoporozlu kişilerde düşme ve kırık riskini daha da artırır. D vitamini katkısı bu riskleri ve sonuçlarını azaltır.

Osteoporoz; kalça veya omurganın kemik mineral yoğunluğunun (KMYKMY) normal genç popülasyondaki ortalama değere göre 2.5 standart sapma (SS) aşağısında veya KMYKMY'den

bağımsız olarak düşük enerjili kırık (stres kırığı) şeklinde tanımlanmaktadır.

Alendronat 70 mg / Vitamin D₃ 2800 IU Çalışmaları

682 osteoporotik postmenopozal kadının (başlangıçta serum 25-hidroksivitamin D: ortalama, 56 nmol/l [22.3 ng/ml]; aralık, 22.5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]) dahil olduğu çok uluslu 15 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU kombinasyonunun D vitamini durumuna etkisi kanıtlanmıştır. Haftada bir kez daha düşük yitilikte alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU kombinasyonu (n=350) ya da alendronat 70 mg (n=332) alan hastalarda ek olarak D vitamini desteği yapılması engellenmiştir. 15 haftalık tedaviden sonra ortalama serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU kombinasyon grubunda (%26) belirgin bir şekilde daha yüksek olup (56 nmol/l [23 ng/ml]), alendronat grubunda (46 nmol/l [18.2 ng/ml])'dir. D vitamini yetmezliği olan hastaların yüzdesi 15 hafta boyunca (serum 25-hidroksivitamin D<37.5 nmol/l [<15 ng/ml]), alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU kombinasyon grubunda belirgin bir şekilde azalırken (%62.5), sadece alendronat ile karşılaştırıldığında sırasıyla %12'ye karşı %32'dir. D vitamini yetmezliği olan hastaların yüzdesi (serum 25- hidroksivitamin D<22.5 nmol/l [<9 ng/ml]), alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU kombinasyon grubunda belirgin bir şekilde azalırken (%92), sadece alendronat ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %1'e karşı %13)'tür. Bu çalışmada 15. haftada alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU kombinasyon grubunda (n=75) D vitamini yetmezliği olan hastalarda ortalama 25-hidroksivitamin D seviyeleri 22.5 ile 37.5 nmol/l [9 ila <15 ng/ml]'den 30 nmol/l (12.1 ng/ml) ile 40 nmol/l (15.9 ng/ml)'ye artmıştır.

15. haftada yalnızca alendronat grubunda (n=70) tabandaki 30 nmol/l (12.0 ng/ml)'den 26 nmol/l (10.4 ng/ml)'ye düşmüştür. İki grup arasında ortalama serum kalsiyum, fosfat veya 24 saatlik idrar kalsiyumunda herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Alendronat çalışmaları

Osteoporozlu menopoz sonrası kadınlarda yapılan bir yıllık çok merkezli çalışmada alendronat haftada bir kez 70 mg (n=519) ve alendronat 10 mg/gün (n=370)'in terapötik olarak eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Lomber omurgalardaki başlangıçtan KMY itibaren KMY'de bir yıldaki ortalama artış; haftada bir kez 70 mg grubunda %5.1 (%95 GA: 4.8, %5.4) ve günlük 10 mg grubunda %5.4 (%95 GA; %5.0-5.8)'tir. Ortalama KMY artışı ardışık olarak haftada bir 70 mg grubunda ve günde bir kez 10 mg grubunda, femur boynunda %2.3 ve %2.9, kalçanın tümünde %2.9 ve %3.1'dir. Diğer iskelet kısımlarında da KMY artışı her iki tedavi grubunda da benzerdir.

Menopoz sonrası kadınlarda alendronatın kemik kütlesi ve kırıklara etki etme insidansı iki adet benzer şekilde dizayn edilmiş (N=994) başlangıç etkililik çalışmasında ve kırık müdahale çalışmasında (Fracture Intervention Trial (FIT): N=6,459) araştırılmıştır.

Başlangıç etkililik çalışmasında alendronat 10 mg/gün ile ortalama KMY artışı plaseboya göreceli olarak 3 yıl içerisinde omurga'da %8.8, femur boynunda %5.9 ve femur başında %7.8'dir. Aynı zamanda toplam KMY de belirgin şekilde artmıştır. Plaseboya karşı alendronatla tedavi edilen hastaların bir veya daha fazla kırık deneyimi olanlarında %48 oranında azalma (alendronat %3.2 ve plasebo %6.2) görülmüştür. Bu çalışmaların 2 yıllık uzatmasında omurga ve femur başındaki KMY artmaya devam etmiş ve femur boynu ve toplam vücut KMY'si aynı kalmıştır.

FIT çalışması günlük alendronat kullanılarak (iki yıl boyunca günde 5 mg ve ek olarak çalışılan bir veya iki yılda günde 10 mg) yapılan iki plasebo-kontrollü çalışmadır:

- FIT 1: En az başlangıç vertebral (kompresyon) kırığı olan 2,027 hastada 3 yıllık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada günlük verilen alendronat, 1 ve daha fazla yeni vertebral kırık oluşma riskini %47 azaltmıştır (alendronat %7.9 ve plasebo %15.0). Ek olarak kalça kırığı (%1.1'e karşı %2.2) insidansında istatistiksel bir azalma (%51) görülmüştür.
- FIT 2: Kemik kütlesi düşük olan, fakat başlangıçta vertebral kırığı olmayan 4,432 hastada 4 yıllık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada osteoporotik kadınların (yukarıdaki osteoporoz tanımlamasına karşılık gelen global popülasyonun %37'si) oluşturduğu alt grubun analizinde kalça kırığı insidansında (alendronat %1.0 ve plasebo %2.2, azalma oranı %56) belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Ayrıca 1 ve daha fazla vertebral kırık insidansında (%2.9'a karşı % 5.8) azalma (%50) gözlenmiştir.

Laboratuvar test sonuçları

Klinik çalışmalarda günde 10 mg alendronat alan hastaların %18 ve %10'unda ve plasebo alan hastaların %12 ve %3'ünde ardışık olarak serum kalsiyum ve fosfatında asemptomatik ve geçici azalmalar gözlenmiştir. Bununla birlikte her iki tedavi grubunda, serum kalsiyumunda azalmaların insidansı [<8.0 mg/dl (2.0 mmol/l)] ve serum fosfatında azalmaların insidansı [≤ 2.0 mg/dl (0.65 mmol/l)] ile benzer olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Alendronat

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. Standart bir kahvaltıdan bir saat veya yarım saat önce alendronat uygulandığında biyoyararlanım benzer şekilde yaklaşık %0.46 ve %0.39 azalır. Osteoporoz çalışmalarında, alendronat günün ilk öğününden (yiyecek veya içecek) en az 30 dakika önce uygulandığında etkilidir.

BONEX-D (70 mg/2800 IU) kombinasyon tabletlerdeki alendronat içeriği, alendronat 70 mg tabletler ile biyoeşdeğerdir.

Alendronat standart bir kahvaltı ile veya kahvaltıdan 2 saat sonra uygulandığında biyoyararlanım çok düşüktür. Alendronat kahve veya portakal suyu ile uygulandığında biyoyararlanım yaklaşık %60 düşer.

Sağlıklı kişilerde oral prednizon (20 mg günde üç kez, 5 gün boyunca) alendronatın oral biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmemiştir (ortalama artış oranı %20 ile %44).

Dağılım:

Sıçanlardaki çalışmalar, alendronatın 1 mg/kg IV uygulamasını takiben geçici olarak yumuşak dokulara dağıldığını, sonra hızla tekrar kemiklere dağıldığını ya da idrarla atıldığını göstermektedir. İnsanlarda kemik dışında ortalama kararlı durum dağılım hacmi en az 28 l'dir. Analitik incelemede, terapötik oral dozları takiben, plazmada alendronat konsantrasyonları çok düşüktür (5 ng/ml'den düşük). İnsan plazmasında proteinlere bağlanma oranı yaklaşık %78'dir.

Biyotransformasyon:

İnsanda ya da hayvanda alendronatın metabolize olduğunu gösteren hiç bir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

[¹⁴C] alendronatın tek IV dozundan sonra radyoaktivitenin yaklaşık %50'si 72 saat içinde idrarla atılır ve feçeste ya çok küçük bir radyoaktivite geri kazanılır ya da hiç geri kazanılmaz. Alendronatın 10 mg IV tek dozunu takiben, renal klerensi 71 ml/dak. olmuş ve sistemik klerensi 200 ml/dak.'yı aşmamıştır. IV uygulamayı takiben 6 saat içinde plazma konsantrasyonları %95'ten daha fazla azalmıştır. İnsanlarda terminal yarılanma ömrünün 10 yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu, alendronatın iskeletten serbest bırakıldığını ortaya koymaktadır. Alendronat sıçanların böbreklerinde asidik veya bazik taşıma sistemi yoluyla atılmaz ve bu nedenle insanlarda bu yolla atılan diğer ilaçlarla etkileşime geçmesi beklenmez.

Kolekalsiferol

Emilim:

Erkek ve kadın sağlıklı erişkin bireylerde alendronat 70 mg/ vitamin D₃ 2800 IU kombinasyonunun gece boyu açlığı sonrası standart bir yemekten iki saat önce uygulanmasını takiben, D₃ vitamini (endojenöz D₃ vitamini seviyeleri için ayarlanmayan) için serum-konsantrasyonu zaman eğrisinin altındaki ortalama alan (EAA_{0-120sa}) 296.4 ng.sa/ml olarak bulunmuştur. D₃ vitamininin ortalama maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) 5.9 ng/ml ve maksimum serum konsantrasyonuna ulaşmak için geçen medyan süre (T_{maks}) ise 12 saat bulunmuştur. Tek başına uygulanan 2800 IU D₃ vitamininin biyoyararlanımı, BONEX-D'deki 2800 IU D₃ vitamininin biyoyararlanımı ile benzerdir.

Dağılım:

Emilimi takiben D₃ vitamini, şilomikronların bir parçası olarak kana geçer. D₃ vitamini depolandığı başlıca form olan 25-hidroksivitamin D₃'e metabolize olduğu karaciğere hızla dağılır. Daha az miktarları, daha sonra dolaşıma salınmak üzere D₃ vitamini şeklinde depolandığı adipoz doku ve kas dokusuna dağılır. Dolaşımdaki D₃ vitamini, D vitamini bağlayan proteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

D₃ vitamini karaciğerde hızla hidroksilasyon ile 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:

Radyoaktif D₃ vitamininin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, 48 saat sonra radyoaktivitenin ortalama üriner atılımı %2.4 ve 4 gün sonra radyoaktivitenin ortalama fekal atılımı %4.9

olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir.

Alendronat 70 mg / vitamin D₃ 2800IU kombinasyonunun oral bir dozunu takiben serumdaki D3 vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klinik öncesi çalışmalar, kemikte tutulan alendronatın hızlıca idrarla atıldığını göstermektedir. Hayvanlarda 35 mg/kg'a kadar kümülatif IV dozları ile yapılan kronik doz uygulamasından sonra kemikteki tutulmanın doygunluğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Klinik bilginin olmamasına rağmen, hayvanlarda olduğu gibi alendronatın böbrek yoluyla atılımının, zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda azaltılacağı olasıdır. Bu nedenle, kemikteki alendronatın biraz daha fazla birikmesi, zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda beklenebilir (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile herhangi bir klinik dışı çalışma yapılmamıştır.

Alendronat

Klinik dışı veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelin değerlendirildiği geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Sıçanlarla yapılan çalışmalar, hamilelik sırasında alendronat ile yapılan tedavinin, doğum sırasında dişilerde hipokalsemiye bağlı olan distosiye neden olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda yüksek dozlar verilen sıçanlarda, tamamlanmamış fetal kemikleşme insidansında artış görülmüştür. İnsanlara olan uygulanabilirliği bilinmemektedir.

Kolekalsiferol

İnsan terapötik dozu aralığından daha yüksek dozlarla yapılan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 102)

Laktoz Anhidroz

Kroskarmelloz Sodyum (Ac-Di-Sol)

Nişasta

Magnezyum Stearat

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden ve ışıktan korunmalıdır. Tabletler kullanımına kadar orijinal blister ambalajlarında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

4 tablet içeren PVC/Alu folyo blister ambalajlar.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

Dinsa İlaç San. ve Tic. A.Ş.

1. Organize Sanayi Bölgesi

Avar Caddesi No:2

06935 Sincan – Ankara

Tel: 0 312 267 11 91

Faks: 0 312 267 11 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

229/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ