

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UROCIT-K 10 mEq kontrollü salım tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir tablet 10 mEq (1080 mg) potasyum sitrat içerir.

**Yardımcı maddeler:** Yardımcı maddelerin listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım tablet.

UROCIT-K, oral uygulama için, her biri 10 mEq (1080 mg) potasyum sitrat içeren, açık sarı renkli, oval şekilli wax matrisli kontrollü salım tablettir. Tabletten üst kısımda 'Mission' altta ise '610' basılıdır. Tabletten uzunluğu 20 mm, kalınlığı 7 mm'dir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

UROCIT-K, kalsiyum taşlı renal tübüler asidozda, herhangi bir nedene bağlı hipositratürik kalsiyum oksalat nefrolitiazis ve kalsiyum taşlı veya taşsız ürik asit litiazis'de endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve suresi:

UROCIT-K ile tedavi, tuz alımını kısıtlayan (yüksek tuz konsantrasyonu içeren gıdalardan ve yemeklere tuz ilavesinden kaçınma) ve fazla miktarda sıvı alımını teşvik eden (idrar hacmi günde en az 2 litre olmalı) rejimlere ilave olarak uygulanmalıdır. UROCIT-K tedavisinin amacı, normal üriner sitrat seviyesini (günde 320 mg değerinden daha büyük ve mümkün olduğunca normal ortalama olan 640 mg/gün değerine yakın) sağlamak üzere, ilacı yeterli düzeyde vermek ve üriner pH'yı 6.0 – 7.0 seviyesine yükseltmektir.

Şiddetli hipositratürisi olan hastalarda (üriner sitrat <150 mg/gün), tedaviye 60 mEq/gün dozla (yemeklerle veya yatarken hafif bir gıda ile, günde üç defa 20 mEq veya günde dört defa 15 mEq) başlanmalıdır. Hafif-orta şiddette hipositratürisi olan hastalarda (>150 mg/gün), UROCIT-K 30 mEq/gün dozla (yemeklerle günde üç defa 10 mEq) başlanmalıdır. Başlangıç dozunun yeterliliğini tayin etmek ve herhangi bir doz değişikliğini değerlendirmek için yirmi dört saat süre ile üriner sitrat ve/veya üriner pH ölçümleri yapılmalıdır. İlave olarak, her dört ayda bir üriner sitrat ve/veya pH ölçülmelidir.

100 mEq/gün'den daha büyük UROCIT-K dozları çalışılmamış olduğundan, bu doz aşılmalıdır.

Her dört ayda bir serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, klorür ve karbon dioksit), serum kreatinin ve tam kan sayımı izlenmelidir. Hiperkalemi varsa, kan hematokrit veya hemoglobinin değerlerinde önemli bir düşüş varsa tedavi kesilmelidir.

**Uygulama sekli:**

Tabletler kırmadan, emmeden veya çiğnmeden bütün olarak yutulur.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

Böbrek yetmezliği, miyokardiyal hasarı veya kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

UROCIT-K, serum potasyum konsantrasyonunda ilave bir artışla kardiyak arreste neden olabileceğinden, hiperkalemi hastalarda veya hiperkalemiye yatkınlığı olanlarda kontrendikedir. Hiperkalemi yatkınlığına neden olabilecek koşullar arasında, kronik renal yetmezlik, kontrol edilmeyen diyabetes mellitus, akut dehidrasyon, koşulları uygun olmayan bireylerin ağır fiziksel egzersiz yapmaları durumu, adrenal yetersizlik, ağır doku hasarı veya potasyum tutan (triamteren, spironolakton veya amilorid gibi) ajanların uygulanması yer alır.

UROCIT-K, gastrik boşalmanın gecikmesinden şikayet eden, özafajik kompresyon, intestinal tıkanma veya daralma veya antikolinergik tedavi alanlar gibi gastrointestinal yolda tablet geçişini durduracak veya geciktirecek bir sebebi olan hastalarda kontrendikedir. Ülserojenik potansiyelinden dolayı, UROCIT-K tedavisi, peptik ülser hastalığı olan hastalara uygulanmamalıdır.

UROCIT-K, aktif üriner yol enfeksiyonu olan (kalsiyum veya struvit taşları ile ilişkili, üre- parçalayan mikroorganizmalar veya diğer mikroorganizmalarla ortaya çıkan) hastalarda kontrendikedir. UROCIT-K'nın üriner sitratı artırma kabiliyeti, sitratın bakteriyel enzimatik degradasyonu ile azalabilir. Bundan başka, UROCIT-K (potasyum sitrat) tedavisi sonucunda üriner pH'daki yükselme daha fazla bir bakteriyel üreme ile sonuçlanabilir.

UROCIT-K, renal yetersizliği (glomerüler filtrasyon hızı  $<0.7$  mL/kg/dak) olan hastalarda, yumuşak doku kalsifikasyonu tehlikesi ve hiperkalemi gelişimi riskinin artmasından dolayı kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Hiperkalemi:**

Potasyum atılım mekanizması bozulmuş olan hastalarda, UROCIT-K uygulaması hiperkalemi ve kardiyak arrest geliştirebilir. Fatalite ile sonuçlanabilecek hiperkalemi hızla gelişebilir ve asemptomatik olabilir. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda veya miyokardiyal hasar veya kalp yetmezliği gibi potasyum atılımının bozulduğu diğer durumlarda UROCIT-K kullanımından kaçınılmalıdır.

Potasyum Tutucu Diüretiklerle Etkileşim:

UROCIT-K ve potasyum tutan (triamteren, spironolakton veya amilorid gibi) diüretiklerin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Çünkü bu ajanların eşzamanlı uygulanması şiddetli hiperkalemi oluşturabilir.

Gastrointestinal lezyonlar:

Wax matriksli potasyum klorür uygulanmasını takiben üst gastrointestinal yolda mukozal lezyonlarla ilgili raporlar nedeniyle, 30 normal gönüllü, aç karnına günde üç kez 2 mg p.o. glikopirolat, 95 mEq/gün UROCIT-K, 96 mEq/gün wax matriksli potasyum klorür veya wax matriksli plasebo 1 hafta süreyle verilen üst gastrointestinal mukozada endoskopik inceleme yürütülmüştür. UROCIT-K ve potasyum klorürün wax matriksli formülasyonu arasında bir fark bulunmamış fakat her ikisi de wax matriksli plaseboya göre daha irritan bulunmuştur. Daha sonra yapılan benzer bir çalışmada glikopirolat çıkarıldığında lezyonlar daha iyi bulunmuştur.

Potasyum klorürün katı dozaj formları ince barsakta stenotik ve/veya ülseratif lezyonlar geliştirmiş ve ölümlere neden olmuştur. Bu lezyonlar, tabletlerin çözündüğü bölgede lokalize potasyum iyonlarının yüksek konsantrasyonlara ulaşarak barsağa zarar vermesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, muhtemelen, wax matriks preparatların enterik kaplı olmaması ve bir kısım potasyum içeriğinin midede salınması nedeniyle, bu ürünlerle ilgili olarak üst gastrointestinal kanama raporları mevcuttur. Wax matriksli potasyum klorür ürünleri ile gastrointestinal lezyonların gelişme sıklığı 100.000 hasta yılı için bir olarak tahmin edilmektedir. UROCIT-K ile deneyimler sınırlıdır, fakat benzer bir gastrointestinal lezyon sıklığı beklenmelidir.

Eğer şiddetli kusma, karın ağrısı veya gastrointestinal kanama olursa UROCIT-K derhal kesilmeli ve barsak delinmesi veya tıkanması olasılığı araştırılmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Potasyum tutucu diüretikler:

UROCIT-K'nın, triamteren, spironolakton veya amilorid gibi potasyum tutucu ajanlarla birlikte kullanılması, şiddetli hiperkalemiye neden olabilir. Bakınız: "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri".

Gastrointestinal geçiş süresi yavaş olan ilaçlar:

Antikolinergikler gibi gastrointestinal geçişi yavaşlatan ve süresini uzatan ilaçların, potasyum tuzlarının neden olduğu gastrointestinal irritasyonu arttırması beklenebilir. Bakınız: "4.3 Kontrendikasyonlar".

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi C.

### **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

UROCIT-K (potasyum sitrat tablet) ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. UROCIT-K'nın üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

UROCIT K'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

UROCIT-K gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

İnsan sütünün normal potasyum iyon içeriği 13 mEq/L'dir. UROCIT-K'nın bu miktar üzerinde bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Emziren bir anneye UROCIT-K uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

### **Üreme yeteneği (fertilite)**

Potasyum sitrat ile hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. UROCIT-K'nın üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

UROCIT-K'nın araç ve makine kullanımını etkilemesi beklenmez.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Gastrointestinal lezyonlar: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı

Potasyum klorür (wax matriksli) uygulanmasını takiben üst gastrointestinal yolda mukozal lezyonlarla ilgili raporlar nedeniyle, 30 normal gönüllüde 1 hafta süreyle, aç karnına günde üç kez rejimine göre, 2 mg p.o. glikopirolat, 95 mEq/gün UROCIT-K, 96 mEq/gün wax matriksli potasyum klorür veya wax matriksli plasebo uygulandıktan sonra endoskopik üst gastrointestinal mokoza incelemesi yapılmıştır. UROCIT-K ve potasyum klorürün wax matriksli formülasyonu arasında bir fark bulunmamış fakat her ikisi de wax matriks plaseboya göre daha irritan bulunmuştur.

Daha sonra yapılan benzer bir çalışmada glikopirolat çıkarıldığında lezyonlar daha az şiddette olmuştur. Potasyum klorürün katı dozaj formları ince barsakta stenotik ve/veya ülseratif lezyonlar geliştirmiş ve ölümlere neden olmuştur. Bu lezyonlar tabletlerin çözündüğü bölgede lokalize olan yüksek konsantrasyondaki potasyum iyonlarının barsağa zararlı olmasından kaynaklanmaktadır. İlave olarak, muhtemelen, wax matriks preparatların enterik kaplı olmaması ve bir kısım potasyum içeriğinin midede salınması nedeniyle, bu ürünlerle ilgili olarak üst gastrointestinal kanama raporları mevcuttur. Wax matriks potasyum klorür ürünleri ile gastrointestinal lezyonların gelişme olasılığı 100.000 hasta yılı için bir olarak tahmin edilmektedir. UROCIT-K ile yaklaşık 20 yıllık deneyim mevcuttur, fakat benzer sıklıkta gastrointestinal lezyon olasılığı beklenmelidir. Eğer şiddetli kusma, karın ağrısı veya gastrointestinal kanama olursa UROCIT-K derhal kesilmeli ve barsak delinmesi veya tıkanması olasılığı araştırılmalıdır.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İlaça başlamadan önce hiperkalemi yatkinliğini hazırlayıcı faktörleri olmayan hastalarda, önerilen dozlarda potasyum tuzları verilmesi nadiren ciddi hiperkalemiye neden olur. Hiperkaleminin belirtisiz ortaya çıkabileceğinin ve sadece serum potasyum konsantrasyonu artışı ve karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler (T-dalga piki, P-dalga kaybı, S-T

segmentinin çökmesi ve QT aralığının uzaması) ile saptanabileceğinin bilinmesi önemlidir. Kas paralizi ve kardiyak arestten kaynaklanan kardiyovasküler kollaps daha ileri aşamadaki bulgular olarak ortaya çıkar.

Hiperkalemi tedavisi için alınacak önlemler aşağıda verilmiştir:

- (1) Potasyumca zengin gıdaların, potasyum içeren ilaçların ve potasyum tutucu diüretiklerin alınmaması
- (2) 1000 mL’de 10-20 ünite insülin içeren %10’luk dekstroz çözeltisinin saatte 300-500 mL olacak şekilde intravenöz uygulanması
- (3) Eğer mevcutsa, intravenöz sodyum bikarbonat ile asidozun düzeltilmesi
- (4) İyon değiştirici reçineler, hemodiyaliz veya periton diyaliz kullanımı

Hiperkaleminin tedavisi için, dijital stabilizasyonu yapılmış olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunun çok hızlı düşürülmesinin dijitalis toksisitesi meydana getireceği hatırlanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Potasyum  
ATC kodu: A12B A02

Oral kullanımı takiben etkin madde olan potasyum sitrat barsakta çözündüğünde, her bir bileşen salınır ve absorplanır. Bu nedenle UROCIT-K’nın farmakolojik ve toksikolojik etkileri potasyum ve sitratınkiler ile aynıdır.

#### Potasyum

Potasyum başlıca intraselüler katyondur. Na-K ATPaz aracılığı ile hücre içinden hücre dışına pompalanan potasyum, istirahat membran potansiyelini hücre  $-90$  mV’ta tutar. Bu değerlin sürekliliğinin sağlanması, uyarılabilir hücre fonksiyonları ve elektrolit transportu için kritik önem taşır.

Gıda ile alınan potasyumun büyük kısmı (insanlarda yaklaşık 100 mEq/gün) normal olarak mideden ve üst gastrointestinal yoldan absorbe edilir. Yaklaşık 10 mEq/gün potasyum feçesle atılmak üzere kolona salınır. Renal atılım potasyum atılımının ana yoludur ve böbreklerin nefronlarında meydana gelir. Günde yaklaşık 650 mEq/gün potasyum süzülür. Süzülen potasyumun yaklaşık % 70’i kalın asendan koldan geri alınırken, % 10’u proksimal distal tübülde bırakılır. Potasyum distal tübülde ve toplayıcı kanalda salgılanır ve idrarla atılır, son üriner atılıma katılır.

ATPazlar ve beraber taşıyıcılar nefronun farklı segmentlerinde elektrolit taşınmasını sıkı şekilde regüle eder. Aldosteron, distal tübülde Na-K ATPaz’ı artırarak potasyum salgılanmasını stimüle eder. Tiyazid distal tübülde Na-Cl kontrasportunu inhibe eder. Furosemid kalın asendan kolda Na-K-2Cl kontrasportunu inhibe eder. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü aldosteron sentezini azaltır, böylece distal tübülde Na-K ATPaz ve potasyum salgılanmasını inhibe eder.

#### Sitrat

Sitrat oksidatif metabolizma için önemli bir substrattır ve vücudun her yerindeki canlı hücrelerde bulunur. Oral olarak alındığında, gastrointestinal yoldan hemen tamamen absorbe

olur. Absorbe olan sitratın neredeyse tamamı *in vivo* olarak oksidasyona uğrar. Absorplanan sitratın % 5'ten daha az miktarı idrarda değişmeden atılır.

#### Potasyum sitrat

Potasyum sitrat oral olarak alındığında, normal kişilerde, serbest kalan potasyum ve sitrat neredeyse tamamen absorplanır. Sitrat *in vivo* oksidasyona uğrarken, potasyum değişmez. Bu nedenle, bir alkali yükü meydana gelir. Olağan 60 mEq/gün veya daha az potasyum sitrat dozu ile normal kişilerde serum elektrolitlerinde önemli bir değişiklik olmaz. Ancak, üriner pH artar. Ayrıca, renal tübüler sitrat reabsorpsiyonunun inhibisyonu (alkali yükü nedeniyle) ve *in vivo* oksidasyondan kaçan küçük miktardaki absorbe edilmiş sitratın renal klirensinden dolayı üriner sitrat artar.

#### **Genel Toksikoloji**

Bileşen, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından GRAS sınıfında (güvenli olduğu kabul edilen sınıf) tanımlanmış olduğundan, pazarlama ruhsatı başvurusu için toksikolojik güvenlik değerlendirmesi raporu gerekmemektedir.

*Potasyum:* Yeterli böbrek fonksiyonuna sahip normal kişilerde, dışarıdan potasyum verilmesi ile hiperkalemi nadiren gelişir. Böbrek yetmezliğinin durumunda ve böbrekten potasyum atılımı bozulduğunda süzülen potasyum yükü, normalde, maksimum potasyum miktarının yaklaşık 10 katıdır.

Glomerüler filtrasyon normalin % 1-15'ine düştüğünde, süzülen potasyum reabsorpsiyondan kaçsa bile tutulabilir. Tip IV renal tübüler asidozu ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavide, renal potasyum salgılanması bozulmuş olabilir. İnsülin yokluğu nedeni ile bazı diyabetiklerde intraselüler potasyum girişi bozulmuş olabilir.

Hiperkaleminin ana belirtileri, nöromusküler membranın elektriksel geçirgenliğindeki değişikliklere bağlıdır. Kardiyak belirtiler arasında gecikmiş ileti, ventriküler fibrilasyon ve aritmi bulunur. Nöromusküler komplikasyonlar parestezi, kas güçsüzlüğü ve paralizidir. Potasyumun diğer bir potansiyel yan etkisi gastrointestinal kanal üzerindedir. Potasyum tablet formülasyonunun üst gastrointestinal mukozada erozyona neden olduğu bildirilmiştir. Ancak, wax matrikse bağlı olarak UROCIT-K'da potasyum uzatılmış salımlıdır.

#### Sitrat

Oral yolla alınan sitratın bilinen hiçbir toksik etkisi yoktur. Absorplanan sitratın büyük kısmı karaciğerde karbondioksit ve suya metabolize olduğundan, oral sitrat kullanımı ile serum sitrat konsantrasyonu önemli miktarda artmaz. Ancak, sitrat intravenöz olarak, örneğin antikoagülan olarak eklenmiş büyük miktarlarda sitrat içeren kan infüzyonu şeklinde verildiğinde, dolaşımdaki sitrat konsantrasyonu kalsiyum bağlanması nedeni ile hipokalsemiye neden olacak kadar yüksek seviyelere ulaşabilir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

UROCIK-K oral olarak verildiğinde, absorbe olan sitrat alkali bir yük oluşturur. Uyarılan alkali yük sıra ile üriner pH'ı yükseltir ve üriner sitratı artırır. Böylece, UROCIT-K tedavisi, esas olarak filtre edilmiş sitrat yüklemesinden çok, sitratın renal yolla işlenmesini modifiye ederek üriner sitratı artırır. Artan filtre edilmiş sitrat yükü bir miktar rol oynayabilir, ancak,

bütün oral sitrat ve oral bikarbonat karşılaştırmalarında olduğu gibi, sitrat üriner sitrat üzerinde daha fazla bir etkiye sahiptir.

Potasyum sitrat, üriner pH ve sitratın yükselmesine ek olarak, yaklaşık uygulanan ilaç miktarı kadar üriner potasyumu da artırır. Bazı hastalarda, potasyum sitrat üriner kalsiyumda geçici bir azalmaya neden olur.

UROCIT-K'nın neden olduğu değişiklikler, taş oluşturan tuzların (kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve ürik asit) kristalizasyonuna daha az neden olan idrar meydana getirir. İdrarda sitrat artışı, kalsiyumla kompleks oluşturmak suretiyle, kalsiyum iyon aktivitesini ve dolayısı ile kalsiyum oksalat doyunluğunu azaltır. Sitrat aynı zamanda, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfatın spontan nükleasyonunu da inhibe eder.

Üriner pH'daki artış da dissosiye anyonlarla kalsiyum kompleksi oluşumunu arttırarak kalsiyum iyon aktivitesini azaltır. Üriner pH artışı aynı zamanda ürik asitin daha çok çözünen urat iyonuna iyonizasyonunu da artırır.

UROCIT-K tedavisi, kalsiyum fosfatın üriner doyunluğunu değiştirmez. Çünkü pH-bağımlı fosfat dissosiyasyonundaki yükselme, sitratın kalsiyum ile kompleks oluşturmasında artışa engel olur. Kalsiyum fosfat taşları alkali idrarda daha stabildir.

Normal renal fonksiyonu durumunda, tek dozu takiben üriner sitrattaki artış birinci saatte başlar ve 12 saat boyunca sürer. Çoklu dozlar ile, sitrat atılımındaki artış üçüncü günde pik verir ve normal olarak üriner sitrattaki geniş günlük dalgalanmaları önler ve böylece gün boyunca üriner sitratın daha yüksek, daha sabit bir seviyede kalmasını sağlar. Tedavi kesildiğinde, üriner sitrat ilk günlük tedavi öncesi seviyeye doğru düşmeye başlar.

Sitrat atılımındaki artış doğrudan UROCIT-K dozuna bağlıdır. Uzun süreli tedavi sonrasında, 60 mEq/gün dozundaki UROCIT-K; üriner sitratı yaklaşık 400 mg/gün artırır ve üriner pH'ı yaklaşık 0.7 ünite yükseltir.

Üriner sitratın çok düşük (<100 mg/gün) olabildiği ağır renal tübüler asidozu veya kronik diyare sendromu olan hastalarda, potasyum sitrat, üriner sitratı arttırmada nispeten etkisiz olabilir. Bu nedenle, yeterli sitratürük cevabı sağlamak için UROCIT-K'nın daha yüksek bir dozuna gerek duyulabilir.

Hiperkalemi tedavi önlemleri aşağıdaki hususları içerir:

- (5) Potasyumca zengin gıdaların, potasyum içeren ilaçların ve potasyum tutucu diüretiklerin alınmaması
- (6) 1000 mL'de 10-20 ünite insülin içeren %10'luk dekstroz çözeltisinin saatte 300-500 mL olacak şekilde intravenöz uygulanması
- (7) Eğer mevcutsa, intravenöz sodyum bikarbonat ile asidozun düzeltilmesi
- (8) İyon değiştirici reçineler, hemodiyaliz veya periton diyaliz kullanımı.

Hiperkalemi tedavisinde, dijital stabilizasyonu yapılmış olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunda çok hızlı düşüşün dijital toksisitesine neden olabileceği hatırlanmalıdır.

*Laboratuvar testleri:* Düzenli olarak serum potasyum tayinleri önerilir. Özellikle kardiyak hastalık, renal hastalık ve asidoz varlığında, asit-baz dengesine, diğer serum elektrolit seviyelerine, elektrokardiyogram ve hastanın klinik durumuna özel bir ihtimam gösterilmelidir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

*İn-vitro* çalışmalar kalsiyum tuzlarının kristalizasyonu üzerinde sitratın fizikokimyasal etkisini tain etmiştir. Sitrat, kalsiyum ile çözünür bir kompleks oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat doyunluğunu azaltır. Böylece iyonik kalsiyum aktivitesini düşürür. Kalsiyum oksalat kristali oluşumuna karşı inhibitör aktivitesinin zayıf olmasına rağmen, kalsiyum fosfat kristali oluşumunu kuvvetle inhibe eder. Her iki inhibitör aktivitesi, eser metallerin (alüminyum ve üç değerli demir iyonları) varlığında, büyük ölçüde artar. Ayrıca, sitrat spontan presipitasyonu inhibe eder ve kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin kümelenmesini geciktirir.

Aşağıdaki nedenlerle bir hayvan çalışması yapılmamıştır:

- (1) Kalsiyum nefrolitiazis için yeterli bir hayvan deneyi modeli bulunmamaktadır.
- (2) Potasyum sitrat eski bir ilaç olarak resmi farmakopede (USP) yer alan bir maddedir. Bu nedenle farmakolojisi ve toksikolojisi uzun zamandan beri herkesçe bilinmektedir.
- (3) Hipositratürik kalsiyum nefrolitiazisi veya ürik asit litiazisi olan hastalar, farmakoloji, toksikoloji, fizyoloji ve etkililik değerlendirmesi için en iyi çalışma gurubunu temsil eder.
- (4) Potasyum sitrat içeren ve halen pazarlanan ilaçların kullanımı ile ilgili az sayıda majör advers etki bildirilmiştir.

Bununla birlikte, deney hayvanları üzerinde yürütülen ve sitrat metabolizması üzerinde oral veya intravenöz olarak uygulanan sitratın etkisiyle ilgili çok geniş literatür vardır. Sherman ve ark.,<sup>1</sup> köpeklerde oral olarak uygulanan sitratın oksidasyondan kaçan kısmının %1'den daha az olduğunu ve idrarda ortaya çıktığını bulmuştur. Böylece, sitrat tedavisi sonucunda üriner sitrat artışı büyük bir olasılıkla alkalozun sebep olduğu etkiye bağlıdır.

Bu sonuç, alkali yükün renal tübüler reabsorpsiyonu, tübüler hücrelere gerialımı ve peritübüler transportu bozarak, sitrat atılımını arttırdığını gösteren Baruch ve ark.<sup>2</sup>'nin çalışması ile de desteklenmiştir.

*İn vitro* fizikokimyasal çalışmalar:

*Sitratın kalsiyum sitrat tuzlarının doyunluğuna etkisi:*

Finalayson'un bilgisayar programı kullanılarak simüle edilen üriner ortamda kalsiyum oksalat ve bruşitin ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) aktivite ürünü (doyunluğun bir ölçüsü) hesaplanmıştır. Kalan iyonik bileşenler ve pH sabit tutulduğunda, idrarda karşılaşılan aralıktaki sitrat konsantrasyonunda artış, kalsiyum-sitrat kompleksini arttırarak iyonik kalsiyum konsantrasyonunu ve aktiviteyi önemli ölçüde düşürmüştür. Sonuç olarak, kalsiyum oksalat ve bruşit aktivite ürünü azalmıştır.

Sitrat konsantrasyonu sabit tutulup pH yükselmesine izin verildiğinde, kalsiyum iyon konsantrasyonu ve aktivite düşmüştür. Sonuçta kalsiyumun sitratla kompleksi daha kolay oluşmuştur. Böylece, sadece pH yükselmesi ile, kalsiyum oksalatın etkin ürünü (doyunluk) azalmıştır. Ancak, üriner pH artışı (diğer bileşenler sabit tutulduğunda) da, fosfat disosiyasyonunu stimüle ederek iyonik konsantrasyonu ve divalent fosfat aktivitesini arttırmıştır. Bu nedenle, sadece pH yükseldiğinde bruşitin aktivite ürünü artar.

Bu nedenle, üriner sitrat ve pH'daki artışın (potasyum sitrat tedavisinin bilinen fizyolojik cevapları), her iki değişikliğin kalsiyum-sitrat kompleksi oluşmasındaki ortak etkisi nedeniyle, kalsiyum oksalatın üriner saturasyonunu azaltması beklenir. Diğer taraftan,

<sup>1</sup> Sherman, C.C., Mendel, L.B., and Smith A.H., 1936. Oral uygulanan sitrat metabolizması. J. Biol. Chem. 113.265-271

<sup>2</sup> Baruch, S.B., Burch, R.L., EUN, C.K., ve King, V.F., 1975. Sitratın renal metabolizması. Med. Clin. N. Am. 59.569-582



bruşitin üriner doygunluğu değişmeyebilir. Çünkü azalan kalsiyum aktivitesi (artan kalsiyumun sitrat kompleksinden), divalent potasyum aktivitesindeki artışla (pH'a bağlı fosfat disosiyasyonundan dolayı) ters etkileşecektir. Bu beklenti, gerçek klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

#### *Sitratın inhibitör etkisi*

Sitratın kalsiyum tuzlarının spontan nükleasyonu üzerine etkisi, *in vitro* olarak, sentetik vasatta ürün oluşturulmasıyla değerlendirilmiştir. Oluşturulan ürün, spontan presipitasyonun başlangıcındaki minimum aktivite ürününü (süper doygunluk seviyesi) temsil etmiştir.

Ortama sitrat ilave edildiğinde hem kalsiyum oksalat hem de bruşitten oluşan ürün önemli derecede artmıştır. Bu nedenle, sitrat mevcudiyetinde, bu kalsiyum tuzlarının spontan nükleasyonu başlangıcından önce daha büyük miktarda süper doygunluk gerekmiştir.

Bu kalsiyum tuzlarının spontan nükleasyon eğilimi sitrat tarafından inhibe edilmiştir.

Sitratın, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristal kümelenmelerini inhibe ettiği gösterilmiştir

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

- Karnauba mumu
- Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve nemsiz bir yerde saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

**Primer Ambalaj yapısı:** 2 katlı kağıt-karton sırt üzerinde 0.0015" MDPE film/48 gauge Mylar/0.001" alüminyum folyolu ısı giriş kilidi bulunan 38 mm CRC polipropilen kapaklı 150 cc. HDPE beyaz şişe.

**İçeriği:** 100 tablet

## **7 RUHSAT SAHİBİ**

AYMED İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Atatürk Bulvarı 199/A Daire 15

06680 Kavaklıdere - Ankara

Tel.: 0312 428 39 32 pbx

Faks: 0312 428 39 35

## **8 RUHSAT NUMARASI**

123/1

## **9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31/08/2007

Ruhsat Yenileme tarihi: -

## **10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**