

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONYL Plus Oral Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir 100 ml'lik şişede 75 ml'lik oral çözeltide;

Alendronat sodyum trihidrat 91.35 mg  
(70 mg Alendronata eşdeğer)

Vitamin D3 5600 IU

#### **Yardımcı maddeler:**

Sodyum Propil Parahidroksibenzoat 6.00 mg  
Sodyum Metil Parahidroksibenzoat 54.00 mg  
Disodyum Edetat 0.50 mg  
Sodyum Metabisülfid 7.50 mg  
Ksilitol 11250 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral Çözelti

Çilek kokulu, renksiz, berrak solüsyon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- BONYL Plus kalça ve vertebra kırıkları (vertebral kompresyon kırıkları) dahil olmak üzere kırıkların önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir.
- BONYL Plus kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :**

Önerilen doz, haftada bir 70 mg alendronat/5600 I.U. vitamin D3 (1 oral çözelti şişesi)'dir.

Haftada bir kez alınan BONYL Plus dozunu atlayan hastaların, hatırladıkları günün ertesi sabahı bir oral çözelti şişesini içmesi bildirilmelidir. Hastalar aynı gün içinde iki oral çözelti şişesi almamalıdır ve belirlemiş oldukları gün ilacı almak kaydıyla haftada bir kullanmaya devam etmelidirler.

Osteoporozda hastalık sürecinin doğal gelişimi uzun sürdüğünden, BONYL Plus uzun süreli kullanım için amaçlanmıştır.

**Uygulama şekli :**

Oral yolla kullanılır.

BONYL Plus Oral Çözelti günün ilk yiyecek, içecek veya ilacından en az 30-60 dakika önce alınmalıdır. Alımı takiben bir bardak dolusu su içilir. Diğer içecekler (maden suyu da dahil), yiyecekler ve bazı ilaçlar BONYL Plus oral çözeltinin emilimini azaltabilirler (bkz. İlaç etkileşimleri).

İlacın özofagus irritasyon riski ve ilgili advers reaksiyonların riskini azaltmak için aşağıdaki talimatlara sırasıyla uyulmalıdır :

- BONYL Plus oral çözelti, yataktan kalktıktan sonra alınmalıdır. Alımı takiben sadece bir bardak dolusu su ile içilmelidir (en az 200 ml).
- Hastalar, Oral Çözeltiyi içtikten sonra en az 30 dakika boyunca ve günün ilk öğününden önce uzanmamalıdır.
- Hastalar, BONYL Plus'ı aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmadan dik pozisyonda durmalıdır.
- BONYL Plus, gece yatarken ya da sabah yataktan kalkmadan alınmamalıdır.

Öğünlerle alınan kalsiyum yeterli değilse, hastaların ek kalsiyum almaları gerekir (bkz. Bölüm 4.4). Ek olarak alınan diğer vitamin ve besin destek ürünlerindeki D vitamini miktarı göz önünde bulundurularak, D vitamini desteği alınmalıdır. BONYL Plus ile haftada 1 kez 5600 IU D3 vitamini alımının, günlük 800 IU D vitamini alımına eşdeğer olup olmadığı hakkında çalışma yapılmamıştır.

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

Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dk'dan küçük olan hastalar için sınırlı deneyim olduğundan BONYL Plus önerilmez. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 35 ml/dk'dan büyük olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz değişikliği bildirilmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon :**

BONYL Plus'ın güvenliği ve etkinliği 18 yaşından küçük olan çocuklarda çalışılmamıştır.

BONYL Plus 18 yaşından küçük olan çocuklarda yeterli veri olmadığından kullanılmamalıdır

**Geriatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda, alendronatın etkililik ve 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, D hipervitaminozu , hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrolitiaz, nefrakalsinozis

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Alendronat

###### *Üst gastrointestinal advers reaksiyonlar*

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

Alendronat, üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilir. Barrett özofagusu, disfaji, özofajiyal hastalık, gastrit, duodenit, ülser veya geçmiş bir yıl içerisinde; peptik ülser, aktif gastrointestinal kanama veya pıloroplasti 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 bulundurmalarıdır.

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 başvurularını bildirmelidir (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).

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

##### **Çene osteonekrozu**

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) 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 invazif 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***

BONYL Plus oral çözeltinin glomerüler filtrasyon oranı < 35 ml/dak. olan böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

### ***Kemik ve mineral metabolizması***

Östrojen eksikliği ve yaşlanma dışında kalan osteoporoz nedenleri dikkate alınmalıdır.

BONYL Plus ile tedaviye başlamadan önce hipokalsemi durumu düzeltilmelidir (bkz. bölüm 4.3). BONYL Plus tedavisine başlanmadan önce diğer mineral metabolizması bozuklukları da

(D vitamini eksikliği ve hipoparatiroidizm gibi) etkin olacak şekilde tedavi edilmelidir. BONYL Plus'ın içerisindeki D vitamini miktarı, D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesi için yeterli değildir. Bu durumdaki hastalarda, serum kalsiyumu ve hipokalsemi semptomları, BONYL Plus 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.

Uzun dönemli tedavide, serum kalsiyum düzeyleri takip edilmeli ve serum kreatinin ölçümleri ile böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Beraberinde kardiyak glikozid veya diüretik alan yaşlı hastalarla, kalkulus oluşumuna çok yatkın olan hastalarda izlem özellikle önemlidir. Hiperkalsiüri (300 mg(7,5 mmol)/24 saat'in üzerine çıkması) veya bozulmuş renal fonksiyon bulguları mevcudiyetinde tedavi sonlandırılmalıdır.

Kolekalsiferol, renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerine etki izlenmelidir. Yumuşak doku kalsifikasyonu riski dikkate alınmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, kolekalsiferol formundaki vitamin D normalde metabolize olmaz, bu yüzden vitamin D'nin diğer formları kullanılmalıdır.

D vitamini içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanımında BONYL Plus içindeki D vitamini içeriği dikkate alınmalıdır. İlave D vitamini alımında hasta yakın gözlem altında tutulmalı ve serum kalsiyum düzeyleri ile idrarda kalsiyum atılımı sıkça takip edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her bir 100 ml'lik oral çözelti şişesinde; 7.5 mg sodyum metabisulfit, 6 mg sodyum propil parahidroksibenzoat, 54 mg sodyum metil parahidroksibenzoat ve 0.5 mg disodyum edetat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sodyum metasülfit nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronkospazma neden olabilir.

Sodyum propil parahidroksibenzoat ve sodyum metil parahidroksibenzoat alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Ksilitol hafif derecede laksatif etkisi olabilir. Kalorifik değeri 2.4 kcal/g ksilitol.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler 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*

Tiazid diüretikler idrarla kalsiyum atılımını azaltır. Hiperkalsemi riski nedeniyle, tiazid diüretiklerle birlikte alımında serum kalsiyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Fenitoin veya barbitüratlarla birlikte kullanım, metabolizma artacağından, vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

D vitamini aşırı dozda alınması hiperkalsemiye yol açarak, dijital toksisite riskini artırabilir ve aditif inotropik etkilerden dolayı ciddi aritmilere neden olabilir. Elektrokardiogram ve serum kalsiyum düzeyleri yakından takip edilmelidir.

Glukortikoid steroidler vitamin D metabolizması ve eliminasyonunu artırabilir. Birlikte kullanımda kolekalsiferol dozunun artırılmasına gerek olabilir.

Kolestiramin gibi iyon değiştirici resinler veya parafin gibi laksatifler D vitamininin gastrointestinal emilimini azaltabilir.

Olestra, mineral yağlar, orlistat, D vitamininin emilimini azaltabilir. Antikonvülzanlar, simetidin D vitamini katabolizmasını artırabilir. Kişiye özel D vitamini takviyesi düşünülebilir.

##### *Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler*

**Pediyatrik popülasyon:** BONYL Plus'ın çocuklarda kullanımı endike değildir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

BONYL Plus yalnızca postmenopozal kadınlarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar kullanmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

BONYL Plus'ın yalnızca menopoz sonrası kadınlarda kullanımı amaçlanmıştır ve bundan dolayı gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda BONYL Plus kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fötal gelişim/ ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan etkiler olduğunu göstermemektedir. Gebe sıçanlara 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

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kolekalsiferol ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer. Emziren kadınlara verilmemelidir.

### Üreme yeteneği / Fertilité

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

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren bilgiler bulunmamaktadır.

### 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.

BONYL Plus ile ek advers reaksiyonlar rapor edilmemiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ )

Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )

Yaygın olmayan ( $> 1/1,000$  ila  $< 1/100$ )

Seyrek ( $> 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ )

Çok seyrek ( $< 1/10,000$ )

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	<i>Seyrek:</i> Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	<i>Seyrek:</i> Genellikle predispozan durumlarla ilişkili semptomatik hipokalsemi <sup>§</sup> <i>Bilinmiyor:</i> Hiperkalsemi, hiperkalsiüri
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	<i>Yaygın:</i> Baş ağrısı, baş dönmesi <sup>†</sup> <i>Yaygın olmayan:</i> Disguzi <sup>†</sup>
<b>Göz hastalıkları</b>	<i>Yaygın olmayan:</i> Göz iltihabı (üveit, sklerit veya episklerit)
<b>Kulak ve iç kulak</b>	<i>Yaygın:</i> Vertigo <sup>†</sup>

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### ***Alendronat***

Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatem 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. BONYL 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 günde 4000 IU dozda 5 aya kadar hiperkalsemi ya da hiperkalsiüri ile ilişkili bulunmamıştır.

Doz aşımı D hipervitaminozuna yol açabilir. D vitamininin aşırı alımı kanda kalsiyum düzeylerinde anormal yükselmeye neden olur ve bu durum sonunda yumuşak doku ve böbrekte ciddi hasarlara yol açar. Tolere edilebilir günlük üst düzey D vitamini sınırı 4000 IU'dur (100 mcg). D<sub>3</sub> vitamini aktif metabolitleri ile karıştırılmamalıdır.

Hiperkalsemi semptomları; iştahsızlık, susama, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, kas zayıflığı, yorgunluk, mental bozukluklar, polidipsi, poliüri, kemik ağrısı, nefrokalsinoz, böbrek taşı ve ciddi vakalarda kardiyak aritmilerdir. Aşırı hiperkalsemi koma ve ölüme yol açabilir. Kalsiyum düzeylerinin sürekli yüksek düzeyde seyretmesi geri dönüşümsüz böbrek hasarı ve yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olabilir.

Hiperkalsemi tedavisinde D vitamini tedavisi kesilmelidir. Hasta, tiazid diüretikleri, lityum, A vitamini ve kardiyak glikozidler alıyorsa bunlar da kesilmelidir. Dehidratasyonun giderilmesi, ve ciddiyete göre loop diüretikleri, bifosfonatlar, kalsitonin ve kortikosteroidlerle izole veya kombine tedavi düşünülmelidir. Serum elektrolitler, renal fonksiyonlar ve diürez izlenmelidir. Ciddi vakalarda EKG ve kardiovasküler basınç izlenmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar  
ATC kodu: M05BB03

### ***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 yapısının normal kalitesinde devam etmektedir.

### ***Kolekalsiferol (D3 vitamini)***

D<sub>3</sub> vitamini deride, 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışınlarla vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşümüyle üretilir. Yeterli güneş ışığından yoksun olan durumlarda, D<sub>3</sub> vitamini esansiyel bir diyet besinidir. D<sub>3</sub> vitamini, karaciğerde 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e dönüştürülür ve gerekli olana kadar depo edilir. Böbreklerde aktif, kalsiyum mobilize eden hormon 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'e (kalsitriol) dönüşüm sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'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.

D<sub>3</sub> 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 (KMY) normal genç popülasyondaki ortalama değere göre 2.5 standart sapma (SS) aşağısında veya KMY'den bağımsız olarak düşük enerjili kırık (stres kırığı) şeklinde tanımlanmaktadır.

### ***Alendronat 70 mg/Vitamin D3 2800 IU Tablet 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 Tablet'in D vitamini durumuna etkisi kanıtlanmıştır. Haftada bir kez daha düşük yitilikte Alendronat 70 mg/Vitamin D3 2800 IU Tablet (70 mg/2800 IU) (n=350) ya da Alendronat 70 mg tablet (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 Tablet (70 mg/2800 IU) 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 Tablet (70 mg/2800 IU) 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 Tablet (70 mg/2800 IU) 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 Tablet (70 mg/2800 IU) 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 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)'tır. 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 [ $\leq 2.0$  mg /dl (0.65 mmol/l)] ile benzer olmuştur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler:**

### **Genel özellikler:**

BONYL Plus oral çözelti, alendronat sodyum (bifosfonat) ve kolekalsiferol (vitamin D3) içerir.

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.

BONYL Plus (70 mg/5600 IU) oral çözeltideki 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: Erkek 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: [<sup>14</sup>C] 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 D<sub>3</sub> 2800 IU Tablet'in gece boyu açlığı sonrası standart bir yemekten iki saat önce uygulanmasını takiben, D<sub>3</sub> vitamini (endojenöz D<sub>3</sub> vitamini seviyeleri için ayarlanmayan) için serum-konsantrasyonu zaman eğrisinin altındaki ortalama alan (EAA<sub>0-120sa</sub>) 296.4 ng.sa/ml olarak bulunmuştur. D<sub>3</sub> vitamininin ortalama maksimum serum konsantrasyonu (C<sub>maks</sub>) 5.9 ng/ml ve maksimum serum konsantrasyonuna ulaşmak için geçen medyan süre (T<sub>maks</sub>) ise 12 saat bulunmuştur. Tek başına uygulanan 2800 IU D<sub>3</sub> vitamininin biyoyararlanımı, Alendronat 70 mg/Vitamin D<sub>3</sub> 2800 IU Tablet'teki 2800 IU D<sub>3</sub> vitamininin biyoyararlanımı ile benzerdir.

Dağılım:

Emilimi takiben D<sub>3</sub> vitamini, silomikronların bir parçası olarak kana geçer. D<sub>3</sub> vitamini depolandığı başlıca form olan 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olduğu karaciğere hızla, dağılır. Daha az miktarları, daha sonra dolaşıma salınmak üzere D<sub>3</sub> vitamini şeklinde depolandığı adipoz doku ve kas dokusuna dağılır. Dolaşımdaki D<sub>3</sub> vitamini, D vitamini bağlayan proteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

D<sub>3</sub> vitamini karaciğerde hızla hidroksilasyon ile 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur ve sonra böbreklerde biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur. Sonraki hidroksilasyon, eliminasyondan önce görülür. D<sub>3</sub> vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

Eliminasyon:

Radyoaktif D<sub>3</sub> 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 2800 IU Tablet (70 mg/2800 IU)'in oral bir dozunu takiben serumdaki D<sub>3</sub> 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 güvenlilik verileri**

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

#### *Alendronat*

Klinik dışı veriler, güvenlilik 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 disilerde 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**

Polisorbat 20

Çilek Aroması

Sükraloz

Sodyum Metabisülfid

Ksilitol

Sodyum Propil Parahidroksibenzoat

Sodyum Metil Parahidroksibenzoat

Disodyum Edetat

Saf Su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimsizlik çalışmaları yapılmamış olduğu için, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Orijinal ambalajında nemden ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

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

Karton kutuda, 100 ml'lik çocuk emniyetli kapaklı 4 adet pet şişelik ambalajlarda sunulur.

### **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 yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Cad. No:4  
34467 Maslak/Sarıyer/İSTANBUL  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/314

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

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**