

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONMEGA 70mg/2800 IU+1000 mg tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

BONMEGA 70mg/2800 IU+1000 mg tedavi paketi 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D3 efervesan tablet ve 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet içermektedir.

Etkin madde:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Alendronat sodyum trihidrat 91.4 mg

(70 mg Alendronat'a eşdeğer)

Vitamin D₃ 2800 I.U

Kalsiyum 1000 mg efervesan tablet:

Kalsiyum karbonat 2500 mg

(1000 mg Kalsiyum'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Sodyum hidrojen karbonat 679.00 mg

Sodyum karbonat 230.00 mg

Sorbitol (E420) 30.00 mg

Aspartam (E951) 30.00 mg

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Laktoz monohidrat 700.00 mg

Sodyum sakkarin 10.00 mg

Aspartam (E951) 25.00 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

70 mg Alendronat / 2800 IU Vitamin D3 efervesan tablet:

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Beyaz veya beyaza yakın renkte, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BONMEGA,

- Kalça, el bileği ve vertebra kırıklarının (vertebral kompresyon kırıkları dahil) önlenmesi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporoz tedavisinde,
- Kırıkların önlenmesi için erkeklerdeki osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen BONMEGA dozu, haftada bir kez bir 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet alımından sonra takip eden 6 gün boyunca günde bir kez bir 1000 mg Kalsiyum efervesan tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Oral yolla kullanılır.

Tablet günün ilk yiyecek, içecek veya ilacından en az 30 dakika önce, bir bardak suda eritilerek içilmelidir. Diğer içecekler (maden suyu da dahil), yiyecekler ve bazı ilaçlar alendronatın emilimini azaltabilirler.

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

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet, yataktan kalktıktan sonra sadece bir bardak dolusu suda eriterek içilmelidir (en az 200 ml).

- Hastalar, orofarengeal ülserasyon nedeniyle efervesan tableti çiğnememeli ya da ağızlarında çözünmesi için bekletmemelidir.
- Hastalar, 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet aldıktan sonra en az 30 dakika boyunca ve günün ilk öğününden önce uzanmamalıdır.
- Hastalar, aldıktan sonra en az 30 dakika uzanmadan dik pozisyonda durmalıdır.
- 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet gece yatarken ya da sabah yataktan kalkmadan alınmamalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Oral yolla kullanılır.

1000 mg kalsiyum efervesan tablet yemeklerden hemen önce veya sonra ya da yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Efervesan tabletler bir bardak suda eriterek içilmelidir. Efervesan tablet suda eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 35-60 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 35 ml/dakika) olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hasta düzenli olarak takip edilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 25 ml/dak.'dan az) doz serum kalsiyum klerensine göre ayarlanmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili yeterli bilgi olmadığından bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

1000 mg kalsiyum efervesan tablet:

3 yaşından büyük çocuklarda önerilen günlük doz 1000 mg'dır. 3 yaşından küçük çocuklarda önerilen günlük doz 500 mg'dır.

Geriatrik popülasyon:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Klinik çalışmalarda Alendronatın etkinlik ya da güvenlik profillerinin yaşla bağlantılı olarak değişmediği saptanmıştır. Bu nedenle yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez. Fakat bazı yaşlılarda daha fazla duyarlılığa sebep olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Alendronat

- Özofagus darlığı ve akalazya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde
- Bu ürünün bileşimindeki maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (bkz. UYARILAR/ÖNLEMLER)
- En az otuz dakika boyunca dik bir şekilde duramama ya da oturamama durumunda
- İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Vitamin D3

- Ağır hipertansiyon,
- İleri derecede arteriyoskleroz
- Aktif akciğer tüberkülozunda uzun müddet yüksek dozlarda kullanılması

Kalsiyum

- Kalsiyum iyonuna veya 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet'in içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Hiperparatiroidizm,
- Aşırı doz vitamin D alımı,
- Akciğer ve göğüs karsinomları, hipernefroma, plazmasitoma gibi tümörler ve kemik metastazının neden olduğu hiperkalsemi,
- Hiperkalsüri,
- Böbrek taşı,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olup diyalizle tedavi edilemeyen hastalar,
- Hiperkalsüri ve/veya hiperkalsemiden dolayı uzun süredir hareket edemeyen hastalarda kontrendikedir

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riski artabilmektedir. Bu nedenle Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır.

Alendronat büyük ölçüde böbreklerle atıldığından, tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonları incelenmelidir.

Östrojen yetersizliği, yaşlılık ve glukokortikoid kullanımı dışındaki osteoporoz nedenleri göz önünde tutulmalıdır.

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.

Alendronat ile tedaviye başlamadan önce hipokalsemi ve D vitamini eksikliği gibi kalsiyum ve mineral metabolizması bozuklukları tedavi edilmelidir.

Alendronat diğer bifosfonatlarda olduğu gibi üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyonlara neden olabilir. Alendronat aktif üst gastrointestinal problemleri (disfaji, özofageal hastalıklar, gastrit, duodenit ya da ülser gibi) ya da peptik ülser ya da aktif gastrointestinal kanama ya da piloroplastiden başka üst gastrointestinal bölgede cerrahi işlem gibi büyük gastrointestinal hastalığı olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Alendronat ile tedavi edilen hastalarda, özofajit, özofagus ülserleri ve özofagus erozyonları ve bunları nadiren izleyen özofagus darlığı gibi özofajiyal reaksiyonlar (bazen ağır ve hastanın hospitalizasyonunu gerektiren) bildirilmiştir. Bu nedenle doktorlar olası bir özofageal reaksiyonu düşündürecek semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalıdır ve hastalara disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı ve yeni ya da kötüleşen mide yanması halinde ilacı kesip, doktora başvurmaları bildirilmelidir.

Ciddi özofageal istenmeyen olay riski, 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tableti aldıktan sonra uzanan ve/veya ilacı bir bardak dolusu su ile almayan ya da özofagus iritasyonunu düşündüren semptomları oluştuğundan sonra ilacı almaya devam eden hastalarda daha fazla görülmektedir. Bu nedenle ilacın nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması ve hastanın anlamasının sağlanması çok önemlidir.

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

Genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomiyelit dahil) ile ilişkili çene osteonekrozu, öncelikle intravenöz uygulamayı içeren bifosfonat tedavi rejimini alan kanserli hastalarda bildirilmiştir. Ayrıca, bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid almaktadır. Çene osteonekrozu, ayrıca oral bifosfonat alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Eş zamanlı risk faktörleri (örn. kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, zayıf ağız hijyeni, peridontal bozukluk) taşıyan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce uygun bir koruyucu diş hekimliği ile dental değerlendirmenin yapılması dikkate alınmalıdır.

Tedavi esnasında mümkünse bu hastalar invaziv dental işlemlerden kaçınmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda dental cerrahi işlem, durumun kötüleşmesine neden olabilir.

Bifosfonat kullanan hastalarda kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, bu semptomlar nadiren şiddetli ve/veya güçsüzleştirici olmuştur. Semptomların başlama zamanı, tedaviye başladıktan bir gün sonrası ile aylar sonrasına kadar değişebilmektedir. Tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda semptomlar düzelmiştir. Aynı ilaç veya bir başka bifosfonat uygulandığında semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Mideye geçişi kolaylaştırmak ve böylece potansiyel özofagus iritasyonlarını azaltmak için hastalar 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tableti bir bardak dolusu suyla yutmalı ve en az yarım saat boyunca uzanmadan dik pozisyonunda durmalıdırlar.

D₃ vitamini düzensiz aşırı kalsitriol üretimiyle ilişkili hastalıkları olan (örn., lösemi, lenfoma, sarkoidozis) hastalara verildiğinde hiperkalseminin ve/veya hiperkalsiürinin şiddetini artırabilir. Bu hastalarda idrar ve serum kalsiyumu izlenmelidir.

Malabsorbsiyonlu hastalar D₃ vitaminini yetersiz absorbe edebilirler.

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

Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

Kolekalsifereol (Vitamin D₃)

Kontrolsüz şekilde fazla kalsitriol üretimine bağlı hastalık görülen kişilerde (örn. lösemi, lenfoma, sarkoidoz) kullanılması halinde, vitamin D₃ hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin şiddetini artırabilir.

Malabsorbsiyonu olan kişilerde yeterli miktarda vitamii D₃ emilimi olmaz.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Hafif derecede hiperkalsiürisi olan (yetişkinlerde 7.5mmol/24sa.ve çocuklarda 0.12-0.15 mmol/kg/24sa.'ten fazla) hastalarda veya böbrek fonksiyonu bozukluğu ya da üriner taş olgusu geçmişi bulunanlarda idrarda kalsiyum itrahi sürekli izlenmelidir.

Gerektiğinde doz azaltılmalı ya da tedavi sonlandırılmalıdır. Üriner sistemde taş oluşumuna eğilimli hastalarda bol miktarda sıvı alınması önerilmektedir.

Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür.

Dijital alan hastalar hiperkalsemiden korunmalıdır.

Sarkoidozu olan hastalarda vitamin D'nin aktif metabolitine dönüşümünde artış olabileceğinden 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet dikkatli kullanılmalıdır. Bu tip hastalarda serum ve üriner kalsiyumu düzenli gözlenmelidir.

Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu aklorhidri hastalarında görülmektedir; bu tip hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir.

Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesi takip edilmelidir.

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette toplam 12,42 mmol (285,70 mg) sodyum ihtiva eder.

Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Alendronat sodyum (trihidrat):

Kalsiyum suplemanları/Antiasitler: Kalsiyum suplemanları, antiasitler ve bazı oral yoldan alınan ilaçlar alendronatın absorpsiyonunu engelleyebilirler: Bu yüzden hastalar alendronat aldıktan sonra başka bir ilaç almadan önce en az bir buçuk saat beklemelidirler.

Aspirin: Klinik çalışmalarda günlük 10 mg'dan büyük dozlarda Alendronat tedavisi gören hastalarda Aspirin içeren ürünlerle birlikte kullanımın üst gastrointestinal yan etkilerin oluş sıklığını artırdığı görülmüştür.

Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar: Alendronat nonsteroidal antienflamatuvar ilaç kullanan hastalara uygulanabilir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar gastrointestinal iritasyonlara neden olduğundan Alendronat ile birlikte kullanılması gerektiğinde dikkatli olmalıdır.

Hormon replasman tedavisi (HRT): HRT (östrojen+progestrin) ile birlikte Alendronat kullanımı, bir veya iki yıllık iki çalışmada, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda değerlendirilmiştir. Alendronat ve HRT'nin birlikte kullanımı, her birinin tek başına kullanımına göre kemik kütlesinde daha fazla artışa yol açmış ve aynı zamanda kemik döngüsünde azalma daha fazla olmuştur. Bu çalışmalarda, kombinasyonun güvenlik ve tolerabilite profili, her bir ilacınkiyle tutarlı bulunmuştur.

H2 blokörleri: İntravenöz yoldan ranitidin uygulandığında oral alendronatın biyoyararlanımı iki katına çıkmıştır. Biyoyararlanımdaki bu artışın klinik önemi ve oral H2 blokörleriyle biyoyararlanımda benzer bir artış olup olmayacağı bilinmemektedir.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃) :

Olestra, mineral yağlar, orlistat, kolestiramin, kolestipol gibi safra asiti sequestrantları vitamin D emilimini azaltabilir.

Antikonvülsanlar, simetidin, tiyazidler vitamin D'nin katabolizmasını artırabilir. Hastanın durumuna göre ek vitamin D takviyesi düşünülebilir.

Digoksin ve kardiyak glikozitleri özellikle vitamin D kombinasyonları ile birlikte kullanırken toksisite oluşabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hastaların durumları EKG ile izlenmeli ve serum plazma seviyeleri ölçülmelidir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Kalsiyum tuzları T₄ emilimini azaltabilir bu nedenle levotiroksin alımı ile kalsiyumun alımı arasında en az dört saatlik bir ara olmalıdır.

Polistiren sülfonat ile birlikte kullanımı potasyum bağlanmasını azalttığından birlikte kullanılmamalıdır.

Kalsiyum tuzlarının tetrasiklinler, atenolol, kinolon grubu antibiyotikleri, alendronat, florür içeren preparatlar, demir veya demir içeren preparatlar ve çinko ile birlikte alımını gerektiren durumlarda bu preparatların absorpsiyonunu azalttığından bu ilaçlarla birlikte kullanımı arasında en az üç saatlik bir ara olmalıdır.

Tiyazid diüretiklerle birlikte yüksek doz kalsiyum, süt-alkali sendromuna ve hiperkalsemiye neden olabilir. Tiyazidlerle birlikte kullanımı sırasında hastanın serum kalsiyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir.

D vitamini de kalsiyumun absorpsiyonunu artırdığı için dikkatli kullanılmalıdır.

Oksalik asit (ıspanak ve ravent bitkisinde bulunur) ve fitik asit (tam tahıllı ürünlerde bulunur) kalsiyumun çözünmeyen tuzlarının emilimini inhibe edebilir. Oksalik ve fitik asitten zengin besinler yiyen hastalar iki saat içinde kalsiyumu almamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt etkileri göstermemektedir. Sıçanlarda gebelik sırasında verilen alendronat, hipokalsemi ile ilişkili distosi (zor doğum)'ye neden olmuştur. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından gebelerdeki yararı fetüs üzerindeki olası risklerin üzerinde ise kullanılmalıdır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Gebelik döneminde günlük alınması gereken kalsiyum dozu 1000-1300 mg'dır. Kalsiyumun günlük dozu 1500 mg'ı aşmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Alendronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kolekalsiferol ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer. 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Kalsiyum anne süte geçmektedir. Emzirilen çocuk üzerinde bir etki öngörülmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Alendronatın günde 5 mg/kg dozları ile yapılan hayvan çalışmalarında fertilite üzerine etkileri tespit edilmemiştir. Vitamin D'nin yüksek dozları ile yapılan hayvan çalışmaları, hiperkalsemi ve üreme toksisitesi göstermiştir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Herhangi olumsuz bir etki bildirilmemiştir. Teratojenik etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren bilgi bulunmamaktadır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren bilgi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Alendronat ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıda verilmiştir.

En sık rapor edilen advers reaksiyonlar üst gastrointestinal rahatsızlıklardır; karın ağrısı, dispepsi, özofageal ülser, disfaji, karında şişkinlik ve asit rejurjitasyon ($\geq 1/100$ - $\leq 1/10$)

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi[†]

Yaygın olmayan: Disguzi[†]

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, diyare, gaz, özofageal ülser*, disfaji*, karında şişkinlik, asit regürjitasyonu

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, gastrit, özofajit*, özofageal erozyon*, melena[†]

Seyrek: Özofagus daralması, orofaringeal ülserasyon, üst gastrointestinal perforasyon, ülserler, kanama[§]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi,* pruritus*

Yaygın olmayan: Raş, eritem

Seyrek: Fotosensitivite ile birlikte raş, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz dahil ciddi cilt reaksiyonları.[‡]

Kas- iskelet sistemi ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kemik, kas ya da eklemlerde ağrı,

Yaygın: Eklemlerde şişlik[†]

Seyrek: Çene osteonekrozu,^{§†} atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kemik kırıkları^{§†}

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Semptomatik hipokalsemi (sıklıkla predispozan faktörlerle ilişkilidir)[§]

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Üveit, sklerit, episklerit.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo[†]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni,* periferik ödem*

Yaygın olmayan: Tedavi başlangıcında akut faz yanıtında görülen geçici semptomlar (miyalji, malez ve nadiren ateş)

§ Bakınız bölüm 4.4

* Bakınız bölüm 4.2 & 4.4

† Sıklık ilaç ve plasebo grubunda benzerdir.

‡Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi ve hiperkalsüri

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Konstipasyon, dispepsi, flatulans, bulantı, karın ağrısı ve diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Pruritus, raş ve ürtiker*

*Özellikle alerji öyküsü olan hastalarda ürtiker rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Alendronat sodyum (trihidrat)

Alendronat ile doz aşımına dair spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve mide bozukluğu, mide yanması, özofajit, gastrit ya da ülser gibi üst gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Alendronatı bağlamak için süt ya da antiasit verilmelidir. Özofageal iritasyon riskinden dolayı hasta kusmaya teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

Diyalizin bir faydası yoktur.

Hipokalsemi durumunda gerekirse I.V. kalsiyum tedavisi uygulanmalıdır.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃)

Genellikle sağlıklı yetişkinlerde 10.000 IU günlük doz ile yapılan kronik terapilerde vitamin D toksisitesi bildirilmemiştir. Sağlıklı yetişkinlerde günlük 4000 IU doz D₃ vitamini ile yapılan beş aylık klinik çalışmalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri görülmemiştir. D vitamini toksisitesi belirti ve semptomları; hiperkalsemi, hiperkalsüri, anoreksi, mide bulantısı, kusma, poliüri, polidipsi, güçsüzlük ve uyuşukluktur. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda standart tedavi, besinlerle alman kalsiyumun kesilmesi, hidratlama ve sistemik glukokortikoidler alınması yoluyla yapılır. Diyalizin faydası yoktur.

Kalsiyum

Aşırı doz alımı gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Aşırı dozda D vitamini tedavisi altındaki hastalarda hiperkalsemi oluşması beklenir. Böyle bir durumda sıvı tüketimi artırılmalı ve düşük kalsiyum diyeti uygulayarak kalsiyum seviyeleri düşürülmeli. Ağır vakalarda kortikosteroidler ve diğer özel tedavi seçenekleri gerekebilir. Alkolizis potansiyel olup risk oluşturmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05BB03

Alendronat sodyum (trihidrat):

Alendronat sodyum, yeni jenerasyon bir bifosfonattır. Beyaz, kristalize, higroskopik olmayan bir tozudur. Suda çözünür, alkolde zor çözünür ve kloroformda çözünmez. Alendronat, osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunun spesifik bir inhibitörü olarak etki eden bir bifosfonat olup pirofosfat analogudur. Bifosfonatlar, kemikte bulunan hidroksiapatite bağlanan pirofosfatın sentetik analogudur.

Bifosfonatlar P-C-P bağı içerdiklerinden enzimatik hidrolize dirençlidirler. Bifosfonatlar arasında en güçlü kemik rezorpsiyon inhibisyonu yapanlardan biri alendronattır. Alendronat mineralizasyon defektine neden olmadığı için birçok iskelet hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoporoz, paget hastalığı ve malignitelere bağlı hüморal hiperkalsemi tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.

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

Kolekalsiferol (vitamin D₃):

Kolekalsiferol (vitamin D₃), kalsiyum düzenleyici hormon kalsitriolün doğal prekürsörü olan sekosteroldür. Beyaz, kristalize kokusuz bir tozdur. Suda çözünmez, organik çözücülerde çözünür ve bitkisel yağlarda az çözünür.

D₃ vitamini ultraviyole ışığı ile previtamin D₃'ün 7-dehidrokolesterolun fotokimyasal konversiyonu yoluyla ciltte meydana gelir. Bu vitamin D₃'ün enzimatik olmayan izomerizasyonu ile tamamlanır.

Güneş ışığı yokluğunda vitamin D₃ esansiyel besleyici elemanıdır. Derideki D₃ vitamini ve diyet yolu ile alınan D₃ vitamini (şilomikronlara absorbe edilen) karaciğerde 25-hidroksivitamin D₃'e dönüşür.

Karaciğerde 1,25-hidroksivitamin D₃ (kalsitriol) aktif kalsiyum mobilize edici hormona konversiyonu hem paratiroid hormonu hem de hipopotasemi ile stimüle edilir. 1,25-dihidroksivitaminin ana etkisi serum kalsiyumu, böbrek kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik yapısını ve kemik rezorbsiyonunu düzenleyen kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan absorbsiyonunu artırır.

Vitamin D₃ normal kemik oluşumu için gereklidir.

Kalsiyum:

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan mineral olup kemik, diş, sinir, kas, kalp kası fonksiyonlarında ve kanda pıhtılaşma mekanizması üzerinde önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının düzenli işlevi için gerekli bir esansiyel mineraldir. Plazmada kalsiyum 8.5 – 10.4 mg/dl arasında bulunmaktadır. Albümin başta olmak üzere, serumdaki konsantrasyonun %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Serumdaki konsantrasyonun %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonik tamponlarla kompleks oluşturur.

Oral yoldan kalsiyum alınması kalsiyum eksikliğinde iskeletin yeniden mineralizasyonunu sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Alendronat sodyum (trihidrat):

Emilim:

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

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

Standart bir kahvaltıdan yarım ya da bir saat önce alendronat alınması biyoyararlanımı benzer şekilde azaltır (yaklaşık % 40). Osteoporoz çalışmalarında alendronat sodyum günün ilk yiyecek ya da içeceğinden en az otuz dakika önce alındığında etkin olmuştur. Alendronat standart bir kahvaltı ile birlikte veya sonraki 2 saat içinde alındığında biyoyararlanımı çok düşüktür, kahve ya da portakal suyuyla alındığında biyoyararlanım yaklaşık % 60 azalır.

Sağlıklı gönüllülerde, oral prednizon (beş gün için günde üç kez 20 mg) alendronatın oral biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı bir değişiklik yaratmamıştır (ortalama artış aralığı %20-44).

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Alendronatın [14C] tek bir intravenöz (I.V.) dozunu takiben radyoaktivitenin %50'si 72 saat içinde idrara geçer ve dışkıya çok az radyoaktivite geçer ya da hiç geçmez. Tek bir 10 mg dozlu intravenöz (I.V.) Alendronat uygulamasını takiben Alendronatın renal klerensi 71 ml/dakika'dır (%64,78;90 güvenirlilik aralığı [GA]) ve sistemik klerens 200 ml/dakika'yı geçmez. Alendronatın I.V uygulamayı takiben 6 saat içinde plazma konsantrasyonları %95'ten daha

fazla azalmıştır. Radyoaktivite dışkıda ya çok az bulunmuş ya da hiç bulunmamıştır. İnsanlarda terminal yarılanma ömrünün 10 yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu, alendronatın iskeletten serbest bırakıldığını ortaya koymaktadır

Doğrusallık/doğrusal olamayan durum:

Alendronatın idrardan geri alınımı doz ile doğru orantılı olduğundan, emilim ve dağılımının 5 mg ve 80 mg doz aralığında doğrusal olduğu düşünülmektedir.

Kolekalsiferol (vitamin D₃):

Emilim:

İlaç gece aç karnına ve standart sabah kahvaltısından iki saat önce alındığında Vit D₃ EAA 1-120 saat (serum konsantrasyon zaman eğri altı alan) 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D₃ vitamininin maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) 5.9 ng/mL olmuş ve maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12 saatte (tmaks) ulaşmıştır. Alendronat sodyum (trihidrat) ile birlikte alınan 2800 I.U. vitamin D₃'ün biyoyararlanımı vitamin D₃'ün tek başına alınması ile aynıdır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Vitamin D₃ hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D₃ ve sonradan böbrekte metabolize olarak biyolojik olarak aktif form olan 1,25 – dihidroksivitamin D₃'e metabolize olur. Eliminasyondan önce tekrar hidroksilasyona uğrar. 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 dışkı ile atılımı %4.9 olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir. 70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet oral bir dozunu takiben serumdaki D₃ vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Kalsiyum:

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi barsak mukozası tarafından gerçekleştirilir. D vitamini kalsiyumun barsaklardan aktif bir şekilde emilmesini ve kemikler tarafından alınmasını sağlar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Normal erişkinlerde absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), barsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığından net absorpsiyon 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla itrah edilen miktara eşittir.

Dağılım:

Kalsiyumun büyük bir bölümü kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu teşkil ederler. Kemiklerle vücut sıvıları arasında devamlı kalsiyum alışverişi yapılır; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum hamilelik süresinde plasentadan geçer, emzirme döneminde ise anne sütüne karışır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum metabolik fonksiyonları açısından hayati önem taşıdığı için, beslenme yetersizliği veya diğer sebeplerden dolayı kalsiyum dengesinde bozulma meydana geldiğinde, kemikteki depolanmış kalsiyum vücudun ihtiyacı olan kalsiyumu sağlamak için kullanılmaya başlar. Bu yüzden, kemiğin normal mineralizasyonu yeterli derecede sağlanan toplam vücuttaki kalsiyum miktarına bağlıdır.

Eliminasyon:

İyonize kalsiyumun %80'i dışkı ile kısmi olarak da idrarla atılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı laktasyon sırasında süte karışır, ayrıca çok az bir miktarı ter ile atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan sıçanlarla gerçekleştirilen prelinik çalışmalar plazma, böbrekler, dalak ve tibia'daki ilaç konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir. Sağlıklı kontrollerde kemiklerde birikmeyen dozun hızla idrarla atıldığı saptanmıştır. Genç erkek sıçanlarda 3 haftalık dozlama ile intravenöz yoldan toplam 35 mg/kg uygulandığında kemiklerde doygunluğa ulaştığına dair kanıt bulunmamıştır. Her ne kadar klinik bilgi mevcut değilse de hayvanlarda olduğu gibi böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda böbrekler yoluyla alendronat atılımının azalması olasıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda kemiklerde alendronat birikiminin daha yüksek olması beklenmektedir.

Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 35-60 ml/dk) doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek yetmezliğinde alendronat kullanımıyla ilişkili veri mevcut olmadığından ağır böbrek yetmezliği olanlarda alendronat kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif 1,25-dihidroksi vitamin D₃ metabolitini oluşturma yetisi azalacaktır.

Karaciğer yetmezliği:

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

D₃ vitamini yetersiz safra üretimine bağlı malabsorpsiyonu olan hastalarda yeterli oranda emilmeyebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda alendronatın oral biyoyararlanımı yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur. Bununla birlikte alendronat çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Alendronatın biyoyararlanımı ve dispoziyonu (üriner atılım) yaşlı ve daha genç hastalarda benzer bulunmuştur. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yaşlılarda D₃ vitamini gereksinimi artar.

Cinsiyet:

Biyoyararlanımı ve I.V. alendronat dozunun idrar ile atılan fraksiyonu erkek ve kadınlarda benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile toksikolojik çalışmalar yapılmamıştır.

Alendronat sodyum (trihidrat):

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesi ve karsinojenik potansiyeli üzerine yapılan çalışmalara dayanarak insanlar için zararlı etkilerinin olmadığı toksikolojik veriler ile bildirilmiştir. Sıçanlardaki çalışmalar, gebelik döneminde alendronat ile tedavinin hiperkalsemi ile ilişkili distosiya neden olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda, yüksek doz verilen sıçanlar, tam olmayan fetal ossifikasyon insidansında artış göstermiştir. İnsanlardaki sıklığı bilinmemektedir.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

Hayvan çalışmalarında insanlara verilen dozlardan daha yüksek dozlarda verildiğinde üreme toksisitesi gözlenmiştir.

Kalsiyum:

Kalsiyum karbonat özellikleri iyi bilinen ve yaygın kullanılan maddelerdir. Uzun süredir klinik çalışmalarda ve tedavilerde kullanılmaktadır. Toksikite, genellikle kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi sonucunda gelişir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

70 mg Alendronat/2800 mg Vitamin D₃ efervesan tablet:

Sitrik Asit Anhidrus

Sodyum Karbonat

Sodyum Hidrojen Karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

PEG 6000

Aspartam (E 951)

Limon aroması

1000 mg kalsiyum efervesan tablet:

Sitrik Asit Anhidrus

Laktoz monohidrat

Povidon K25

Sodyum sakkarin

Aspartam (E 951)

PEG 6000

Portakal aroması

Simetikon emülsiyon

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

70 mg Alendronat/2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

4 Efervesan Strip ambalajda ambalajlanmıştır.

1000 mg Kalsiyum Efervesan tablet;

24 (4 x 6) efervesan tablet plastik tüp silikajelli kapak ambalajda ambalajlanmıştır.

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

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ