

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POTCİT 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.

POTCİT, oral uygulama için, her biri 10 mEq (1080 mg) potasyum sitrat içeren, açık sarı renkli, oval şekilli kontrollü salım tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

POTCİT, 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 süresi:

POTCİT 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. POTCİT 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), POTCİT 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 POTCİT dozları çalışılmamış olduğundan, bu doz aşılmamalıdır.

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 şekli:

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.

POTCİT, serum potasyum konsantrasyonunda ilave bir artışla kardiyak arreste neden olabileceğinden, hiperkalemili 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.

POTCİT, 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, POTCİT tedavisi, peptik ülser hastalığı olan hastalara uygulanmamalıdır.

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

POTCİT, 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, POTCİT 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 POTCİT kullanımından kaçınılmalıdır.

Potasyum Tutucu Diüretiklerle Etkileşim:

POTCİT 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 POTCİT, 96 mEq/gün wax matriksli potasyum klorür veya wax matriksli plasebo 1 hafta süreyle verilen üst gastrointestinal mukozada endoskopik inceleme yürütülmüştür. Potasyum sitrat ve potasyum klorürün wax matriksli formülasyonu arasında bir fark bulunmamış fakat her ikisi de wax matriksli plaseboya göre daha iritan 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. Potasyum sitrat ile deneyimler sınırlıdır, fakat benzer bir gastrointestinal lezyon sıklığı beklenmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Potasyum tutucu diüretikler:

POTCİT'in, 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:

Antikolinerjikler 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)

POTCİT (potasyum sitrat tablet) ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. POTCİT'in üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

POTCİT'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

POTCİT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği (fertilite)

Potasyum sitrat ile hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. POTCİT'in üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

POTCİT'in 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 Potasyum sitrat, 96 mEq/gün wax matriksli potasyum klorür veya wax matriksli plasebo uygulandıktan sonra endoskopik üst gastrointestinal mokoza incelemesi yapılmıştır. Potasyum sitrat ve potasyum klorürün wax matriksli formülasyonu arasında bir fark bulunmamış fakat her ikisi de wax matriks plaseboya göre daha iritan 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. Potasyum sitrat ile yaklaşık 20 yıllık deneyim

mevcuttur, fakat benzer sıklıkta gastrointestinal lezyon olasılığı beklenmelidir. Eğer şiddetli kusma, karın ağrısı veya gastrointestinal kanama olursa POTCİT derhal kesilmeli ve barsak delinmesi veya tıkanması olasılığı araştırılmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İlaça başlamadan önce hiperkalemi yatkınlığını 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 POTCİT'in 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 değer in 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 kontrastortunu inhibe eder. Furosemid kalın asendan kolda Na-K-2Cl kontrastortunu 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 tübül 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 tübül 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 POTCİT'te 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

POTCİT oral olarak verildiğinde, absorbe olan sitrat alkali bir yük oluşturur. Uyarılan alkali yük sıra ile üriner pH'ı yükseltir ve üriner sitratı artırır. Böylece, POTCİT 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.

POTCİT'in 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 doygunluğunu azaltır. Sitrat aynı zamanda, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfatın spontan nükleasyonunu da inhibe eder.

Üriner pH'daki artış da dissosiyasyonla anyonlarla kalsiyum kompleksi oluşumunu artırarak kalsiyum iyon aktivitesini azaltır. Üriner pH artışı aynı zamanda ürik asitin daha çok çözünür ürat iyonuna iyonizasyonunu da artırır.

POTCİT tedavisi, kalsiyum fosfatın üriner doygunluğunu değiştirmez. Çünkü pH-bağımlı fosfat dissosiyasyonundaki yükselme, sitratın kalsiyum ile kompleks oluşturmada 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 POTCİT dozuna bağlıdır. Uzun süreli tedavi sonrasında, 60 mEq/gün dozundaki POTCİT; üriner sitratı yaklaşık 400 mg/gün arttırır 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 sitratürik cevabı sağlamak için POTCİT'in daha yüksek bir dozuna gerek duyulabilir.

Hiperkalemi tedavi önlemleri aşağıdaki hususları içerir:

- (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.

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

Laboratuar 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 güvenlik verileri

İn-vitro çalışmalar kalsiyum tuzlarının kristalizasyonu üzerinde sitratın fizikokimyasal etkisini tayin etmiştir. Sitrat, kalsiyum ile çözünür bir kompleks oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat doygunluğunu 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.,¹ 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 gerilimi ve peritübüler transportu bozarak, sitrat atılımını artırdığını gösteren Baruch ve ark.²'nın çalışması ile de desteklenmiştir.

In 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 (doygunluğun bir ölçüsü) hesaplanmıştır. Kalan iyonik bileşenler ve pH sabit tutulduğunda, idrarda karşılaşılan aralıktaki sitrat konsantrasyonunda artış, kalsiyum-sitrat kompleksini artırarak 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 (doygunluk) 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,

bruşitin üriner doyunluğu 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 ürünü (süper doyunluk 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 doyunluk 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: PVDC Alüminyum / Blister,

10 tabletlik blisterlerde 100 adet tablet

7. RUHSAT SAHİBİ

DİNÇSA İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

1.Organize Sanayi Bölgesi Avar Cad. No:2 Sincan /Ankara

Tel.: 0312 267 11 91

Faks: 0312 267 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

799

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.10.2014

Ruhsat Yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ