

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTONEL 35 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet;

35 mg risedronat sodyum (32.5 mg risedronik asite eşdeğer) içerir.

Yardımcı

madde:

Laktoz monohidrat 126 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir tarafında RSN, diğer tarafında 35 mg basılı, oval biçimli, açık turuncu, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde önerilen doz haftada bir kez alınan 35 mg tablettir. Tabletler her hafta aynı günde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

• Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar ACTONEL 35 mg'ı

kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte alınmalıdır. ACTONEL 35 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler)

- ACTONEL 35 mg tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir ACTONEL 35 mg tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Tablet bütün olarak yutulmalıdır, emilmemeli veya çiğnenmemelidir. Tabletın mideye ulaşmasına yardımcı olmak için ACTONEL 35 mg tablet dik pozisyonda ve bir bardak su (≥ 120 ml) ile alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diyetle alınan kalsiyum ve D vitamini yeterli değilse, kalsiyum ve D vitamin takviyesi düşünülmelidir.

Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemiştir. Sürekli tedavinin gerekliliği özellikle 5 veya daha fazla kullanım sonrasında münferit hasta bazında risedronat sodyum'un potansiyel riskleri ve yararlarına dayanarak periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Risedronat sodyumun şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan düşük) kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 5.2. Farmakokinetik özellikler). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Risedronat sodyum'un etkililiği ve güvenliliği üzerine yeterli veriler bulunmadığından 18 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez

Geriatrik popülasyon:

Genç hastalarla karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda (>60 yaş) biyoyararlanım, dağılım ve eliminasyon benzer olduğundan doz ayarlamasına gerek yoktur. Bu durum, postmenopozal popülasyonda, 75 yaş ve üstündeki çok yaşlı hastalarda da gösterilmiştir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Risedronat sodyum veya formülasyondaki yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (Bkz. 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Gebelik ve laktasyon
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Bifosfonatlar 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.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler, bu nedenle ACTONEL 35 mg ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Osteoporoz tedavisinde bifosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğunun ve/veya önceden kırık olmasıyla ilişkilidir.

İleri yaş veya tek başına kırık için klinik risk faktörlerinin varlığı, bir bifosfonat ile tedaviye başlama nedeni değildir.

Çok yaşlı kişilerde (>80 yaş) risedronat sodyum dahil bifosfonatların etkinliğini destekleyen kanıtlar sınırlıdır (Bkz. 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Bifosfonatlar ile özofajit, gastrit, özofageal ülserasyonlar ve gastroduodenal ülserasyonlar arasında bağlantı bulunmuştur. Bu nedenle, aşağıdaki durumlarda dikkatli olunmalıdır:

- Striktür veya akalazyaya gibi özofagus geçişinde veya boşalmasında gecikme öyküsü olan hastalarda
- Tablet alınmasından sonra en az 30 dakika dik pozisyonda duramayan hastalarda
- Risedronat aktif veya yakın zamanda özofagus veya üst gastrointestinal problemleri olan hastalara verirse (bilinen Barrett özofagus dahil)

İlacı reçete edenler doz talimatlarına dikkat etmenin önemini hastalara vurgulamalı ve olası özofagus reaksiyonu semptomları veya belirtileri konusunda hastaları uyarmalıdır. Hastalara, disfaji, yutma sırasında ağrı, retrosternal ağrı veya yeni/kötüleşen mide yanması gibi özofagus tahrişi semptomları gelişirse, gecikmeden doktora başvurmaları talimatı verilmelidir.

ACTONEL 35 mg tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. ACTONEL 35 mg tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizmasının diğer bozuklukları (paratiroid disfonksiyonu, hipovitaminöz D gibi) tedavi edilmelidir.

Primer olarak intravenöz yoldan uygulanmış bifosfonatlar dahil kanser tedavisi alan hastalarda, genel olarak diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomyelit dahil) birlikte çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğu ayrıca kemoterapi ve kortikosteroidler alan hastalardır. Çene osteonekrozu, oral bifosfonatlar alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Eşlik eden risk faktörleri (kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve kötü

ağız hijyeni gibi) bulunan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce diş muayenesi ile uygun önleyici diş bakımı ve tedavisi düşünülmelidir.

Tedavi sırasında, hastalar mümkünse invazif diş girişimlerinden kaçınmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene kemiği osteonekrozu geliştiren hastalar için diş cerrahisi durumu kötüleştirilebilir. Diş girişimi gerekli olan hastalar için bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene kemiği osteonekroz riskinin azalacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dâhil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

Atipik femur fraktürleri

Özellikle osteoporoz için uzun-süreli tedavi alanlar olmak üzere bifosfonat tedavisi ile atipik subtrokanterik ve diyafiz femoral fraktürler bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik fraktürler femur boyunca lesser trokanter'in altından suprakondiler flare'in üzerine kadar her bölgede oluşabilir. Bu fraktürler minimal travma ile veya travma olmaksızın oluşabilir ve bazı hastalarda uyluk ya da kasık ağrısı deneyimleyen hastalarda bir tamamlanmış femoral fraktür göstermeden haftalar aylar önce sıklıkla stres fraktürlerin görüntüleme özellikleri ile ilişkilidir. Fraktürler genellikle bilateraldir; bu nedenle uzun-süreli şaft fraktürü olan bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda kontralateral femur incelenmelidir. Bu fraktürlerin iyileşmesinin yavaş olduğu bildirilmiştir.

Atipik femur fraktürün şüphelenildiği hastalarda değerlendirmenin beklenmesinde münferit fayda risk değerlendirmesine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bifosfanat tedavisi süresince hastalar herhangi bir uyluk, kalça veya kasık ağrısını bildirmeleri konusunda bilgilendirilmeli ve bu semptomları gösteren hastalar bir inkomplet femur fraktürü açısından değerlendirilmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak önemli etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı Faz III osteoporoz çalışmalarında asetil salisilik asit kullanım oranı % 33, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı % 45 olarak bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda haftada doz ile Faz III çalışmasında asetil salisilik asit veya NSAİ kullanımını hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında bildirilmiştir. Risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda düzenli asetilsalisilik asit veya NSAİ kullanıldığında (haftada 3 veya daha fazla gün) üst gastrointestinal advers olay insidansı kontrol hastalarinkine benzerdir.

Uygun görüldüğünde risedronat sodyum östrojen destek tedavisi ile eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Polivalan katyonlar içeren tıbbi ürünler (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) ile eş zamanlı kullanımı risedronat sodyumun emilimini etkileyecektir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Risedronat sodyum sistemik olarak metabolize olmaz, sitokrom P450 enzimlerini indüklemeyebilir ve düşük oranda proteinlere bağlanır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kadınlarda ACTONEL'in yeterli ve iyi kontrollü çalışması yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ACTONEL alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer ACTONEL'in anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa ACTONEL hamilelik sırasında kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Risedronat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

ACTONEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risendronatın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ACTONEL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ACTONEL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi görülmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Risedronat sodyum Faz III klinik çalışmalarda 15,000 üzerinde hastada çalışılmıştır. Klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olup, genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Osteoporozu olan ve 36 ay risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risendronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünölen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir): çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: iritis*

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: konstipasyon, dispepsi, bulantı, karın ağrısı, diyare

Yaygın olmayan: gastrit, özofajit, disfaji, duodenit, özofageal ülser

Seyrek: glossit, özofageal yapışıklık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: kas iskelet ağrısı

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfanat sınıfı advers reaksiyon)

Araştırmalar

Seyrek: anormal karaciğer fonksiyon testleri*

* Faz III osteoporoz çalışmalarına ait insidans değildir; sıklık için önceki klinik çalışmalardaki advers olay/laboratuvar/yeniden maruz bırakma bulguları esas alınmıştır.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda günde 5 mg risedronat sodyum (n= 480) ve haftada 35 mg risedronat sodyumu (n=485 mg) karşılaştıran bir yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada genel güvenilirlik ve tolere edilebilirlik profilleri benzerdir. Aşağıdaki ilave advers olaylar araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olması mümkün ya da muhtemel advers olaylar olarak kabul edilmiş rapor edilmiştir (insidans 35 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): gastrointestinal bozukluk ve ağrı.

Osteoporozlu erkeklerde iki yıllık bir çalışmada, tüm güvenilirlik ve tolere edilebilirlik tedavi ve plasebo grubunda benzerdir. Advers deneyimler daha önceden kadınlarla gözlenenlerden ibarettir.

Laboratuvar bulguları: Bazı hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde erken, geçici, asemptomatik ve hafif azalma görülmüştür.

Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki advers etkiler çok seyrek olarak bildirilmiştir {sıklık bilinmemektedir):

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: iritis, üveit

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Ciddi karaciğer bozuklukları: Rapor edilmiş vakaların çoğunda, hastalar aynı zamanda karaciğer bozukluğuna neden olduğu bilinen diğer ürünler ile tedavi edilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, yaygın döküntü ürtiker ve büllöz deri reaksiyonları dahil aşırı duyarlılık ve deri reaksiyonları ve Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve lökositoklastik vaskülit izole raporları dahil olmak üzere bazıları şiddetlidir.

Saç dökülmesi.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek: Atipik subtrokanterik ve diyafizer femoral fraktürler (bifosfanat sınıfı advers reaksiyon)

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfanat sınıfı advers reaksiyon)

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

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: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır.

Doz aşımında serum kalsiyum düzeylerinin düşmesi beklenebilir. Bu hastaların bazılarında aynı zamanda hipokalsemi belirti ve semptomları ortaya çıkabilir.

Risedronatı bağlamak ve risedronat sodyumun emilimini azaltmak için süt veya magnezyum, kalsiyum veya alüminyum içeren antiasitler veya süt verilmelidir. Önemli miktardaki doz aşımı olgularında emilmemiş risedronat sodyumun uzaklaştırılması için mide lavajı yapılması düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05 BA07

Etki mekanizması:

Risedronat sodyum kemikte hidroksiapatite bağlanan bir piridinil bifosfonattır ve osteoklastın neden olduğu kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır. Kemik döngüsü azalırken osteoblast aktivitesi ve kemik mineralizasyonu korunmaktadır.

Farmakodinamik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik kütleini ve biyomekanik iskelet gücünü artırdığı gösterilmiştir. Risedronat sodyumun aktivitesi farmakodinamik ve klinik çalışmalarda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ölçülmesi ile doğrulanmıştır. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda, 1 ayda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerin azaldığı ve 3-6 ayda en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir. 12 ayda günde ACTONEL 5 mg ve ACTONEL 35 mg ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinde azalma benzer olmuştur.

Osteoporozlu erkeklerle bir çalışmada kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinde azalmalar 3 aydan daha kısa sürede gözlenmiştir ve 24 ay gözlendiğinde devam etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menoz, sigara içme öyküsü, alkol tüketimi ve ailede osteoporoz öyküsü dahil olmak üzere postmenopozal osteoporozla bağlantılı olan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısı ile artmaktadır. Lomber spinal KMY'daki ortalama değişim üzerindeki etkilerine dayalı olarak bir yılda ACTONEL 35 mg (n=485) dozun günlük ACTONEL 5 mg dozla (n=480) eşdeğer olduğu, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çift kör, çok merkezli çalışma ile gösterilmiştir.

Günde bir defa uygulanan risedronat sodyum için klinik program risedronat sodyumun kalça ve vertebral kırıkları riski üzerindeki etkisini araştırmış olup, bu program kırıkları olan ve olmayan erken ve geç postmenopozal kadınları içermektedir. Günlük 2.5 mg ve 5 mg dozları araştırılmış olup, kontrol grupları dahil bütün gruplar kalsiyum ve D vitamini (eğer başlangıç düzeyleri düşükse) almışlardır. Yeni vertebral ve kalça kırıklarının mutlak ve relatif riski, ilk olaya kadar geçen zaman analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

- İki plasebo kontrollü çalışmaya (n=3661) başlangıçta vertebral kırıkları olan 85 yaşın altındaki postmenopozal kadınlar alınmıştır. Üç yıl süreyle günde 5 mg dozunda verilen risedronat sodyum yeni vertebral kırıkları riskini kontrol grubuna göre azaltmıştır. En az 2 veya en az 1 vertebra kırığı bulunan kadınlarda rölatif risk azalması sırasıyla % 49 ve % 41 olmuştur (yeni vertebral kırıklarının insidansı risedronat sodyum ile sırasıyla % 18.1 ve %11.3 ve plasebo ile sırasıyla % 29.0 ve % 16.3 olmuştur). Tedavinin etkisi ilk yılın sonunda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta çok sayıda kırığı olan kadınlarda da yararlar gösterilmiştir. Günde 5 mg risedronat sodyum, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yıllık boy kısalmasını da azaltmıştır.

- İki ilave plasebo kontrollü çalışmaya 70 yaş üstündeki, başlangıçta vertebral kırıkları olan ve olmayan kadınlar dahil edilmiştir. Yaşı 70-79 arasında olan, femur boynu KMY T-skoru <-3 SS olan (üreticinin aralığı, yani NHANES III kullanılarak -2.5 SS) ve en az bir ilave risk faktörü bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kalça kırığı için en az bir iskelet dışı risk faktörü bulunan veya femur boynunda kemik mineral yoğunluğu düşük olan ≥ 80 yaşındaki kadınlar çalışmaya alınabilmişlerdir. Risedronate sodyumun plaseboya kıyasla etkinliği, iki tedavi grubu (2.5 mg ve 5 mg) verileri ile havuz oluşturulduğunda anlamlı

farka ulaşmıştır. Aşağıdaki sonuçlar yalnızca, osteoporozun güncel tanımlarına ve klinik uygulamalarla tanımlanan alt grupların *a-posteriori* analizine dayanmaktadır:

- Femur boynu KMY T-skoru ≤ -2.5 SS (NHANES III) olan ve başlangıçta en az bir vertebral kırığı bulunan hastaların alt grubunda, 3 yıl süreyle verilmiş olan risedronat sodyum kontrol grubuna göre kalça kırıklarının riskini % 46 azaltmıştır (kombine risedronat sodyum 2.5 ve 5 mg gruplarında kalça kırıklarının insidansı % 3.8, plasebo % 7.4);

-Veriler, çok yaşlı hastalarda (≥ 80 yaş) bundan daha sınırlı olan bir korunma gözlemlenebileceğini düşündürmektedir. Bu, artan yaşla birlikte kalça kırığı için iskelet dışı faktörlerin öneminin artmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmalarda sekonder sonlanım noktası olarak analiz edilen veriler vertebral kırığı olmayan, düşük femur boynu KMY'ü bulunan hastalarda ve vertebral kırığı olan ve olmayan düşük femur boyun KMY'ü bulunan hastalarda yeni vertebral kırıklarının riskinin azaldığını göstermiştir.

- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lomber omurga, femur boynu, trokanter ve bilckte kemik mineral yoğunluğu (KMY) artırmış ve radius ortasında kemik yoğunluğunu korumuştur.

- Günde 5 mg dozda 3 yıllık risedronat sodyum tedavisinden sonra 1 yıllık izlemede kemik döngüsü hızında risedronat sodyumun baskılayıcı etkisi hızla geri dönmüştür.

- İki-üç boyunca günde 5 mg dozda risedronat sodyum tedavisi gören postmenopozal kadınlardan alınan kemik biyopsi örnekleri beklendiği gibi kemik döngüsünde orta derecede azalmayı göstermiştir. Risedronat sodyum tedavisi sırasında oluşan kemik normal lamellar yapıda ve mineralizasyonunda olmuştur. Bu veriler osteoporozlu kadınlarda vertebral bölgede osteoporoz ile ilişkili kırık insidansının azalmasıyla birlikte kemik kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığını göstermektedir.

- Hem risedronat sodyum kullanan grup hem de kontrol grubundan orta derecede ve ciddi gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastada elde edilen endoskopi bulguları tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özafagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

Erkeklerde Osteoporoz Tedavisi:

Haftada bir kere 35 mg risedronat sodyumun, osteoporozu bulunan erkeklerdeki etkililiği (yaş aralığı 36 ila 84) 284 hastanın (35 mg risedronate sodyum n= 191) katıldığı bir 2-yıllık, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Tüm hastalar ilave kalsiyum ve D vitamini almışlardır.

Risedronat sodyum tedavisinin başlatılmasından sonra en erken 6 ay sonra BMD'de artış görülmüştür. Tedaviden 2 yıl sonra plaseboya kıyasla haftada bir defa 35 mg risedronat sodyum alan erkeklerin bel omurgası, femur boyun, trokanter ve total kalça BMD'sinde artış oluşmuştur. Bu çalışmada antifraktür etkililik kanıtlanmamıştır.

Risedronat sodyumun kemiklerde etkisi (BMD artışı ve BTM düşmesi) erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

Pediyatrik popülasyon:

Hafif ila orta derecede osteojenez imperfektası bulunan yaşları 4 ila 16 yaşından küçük pediyatrik hastalarda risedronat sodyumun etkililiği ve güvenliliği (2 yıllık açık-etiketli tedavi sonrası bir yıl süreli bir randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok-merkezli, paralel grup çalışması) üç yıl değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 10-30 kg ağırlığındakiler günde bir defa 2.5 mg risedronat, 30 kg üzerindeki günde bir defa 5 mg risedronat almışlardır.

Bu bir yıllık randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz çalışmasının tamamlanmasından sonra, plasebo grubuna kıyasla risedronat grubunda bel omurgası BMD'sinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür; ancak plaseboya kıyasla risedronat grubunda en az 1 yeni morfometrik (X-ışını ile tanımlanmış) vertebral fraktür bulunmuştur. Bir yıllık çift kör periyod süresince klinik fraktür bildiren hastaların yüzdesi risedronat grubunda %30.9, plasebo grubunda %49.0 idi. Açık etiketli periyot süresince tüm hastalar risedronat aldığı anda (ay 12 ila ay 36) başlangıçta plasebo grubuna randomize olarak atanan hastaların %65.3'ünde başlangıçta risedronat grubuna randomize olarak atanan hastaların %52.9'unda klinik fraktürler bildirilmiştir. Genel olarak sonuçlar hafif ila orta derecede osteojenez imperfektası bulunan pediyatrik hastalarda risedronat sodyumun kullanımını desteklemekte yeterli değildir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{max} \sim 1$ saat) ve incelenen doz

aralığı içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması, 2.5 - 30 mg; çoklu doz çalışmaları günde 2.5 - 5 mg ve ayda ardarda iki gün alınan 75 mg doza kadar). Tabletın ortalama oral biyoyararlanımı % 0.63'tür ve yiyeceklerle birlikte alındığında azalmaktadır. Biyoyararlanımı kadın ve erkeklerde farklılık göstermemektedir.

Dağılım:

İnsanlarda ortalama kararlı durum dağılım hacmi 6.3 l/kg'dır. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %24'tür.

Biyotransformasyon:

Risedronat sodyumun sistemik metabolizmasına dair hiçbir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içerisinde idrarla atılmış ve bir intravenöz dozun % 85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klerens 105 ml/dak ve ortalama toplam klerens 122 ml/dak olup, aradaki fark rnuhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Renal klerens konsantrasyona bağımlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Hastalara ait karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18 den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Cinsiyet:

Oral uygulanımı takiben ACTONEL'in biyoyararlanımı ve farmakokinetiği kadın ve

erkeklerde aynıdır.

Etnik Köken Farklılıkları

Japon popülasyonunda 2.5 mg'lık risedronat uygulamasındaki plazma konsantrasyonları 5 mg uygulanan beyaz ırktaki serum konsantrasyonlarına göre hemen hemen karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Farmakokinetiklerdeki etnik farklılıklara bağlı olarak, risedronat'ın beyaz ırk gönüllülere kıyasla Japonlarda daha etkili emiliyor gibi görünmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Risedronat böbrekler yoluyla, büyük oranda değişmeden atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla, kreatinin klerensi yaklaşık 30 mL/dk. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık % 70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi yaklaşık < 30 mL/dk.) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klerensi \geq 30 mL/dk. olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda risedronatın etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için araştırma yapılmamıştır. Sıçan, köpek ve insan karaciğer preparatlarında araştırıldığında risedronatın metabolize olmadığı saptanmıştır. Sıçanlarda intravenöz yolla verilen dozun çok küçük bir kısmı (< % 0.1) safra içine atılmıştır. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması muhtemel görünmemektedir.

Asetil salisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

Düzenli asetil salisilik asit veya NSAİİ kullanıcılarında (haftada 3 veya daha fazla) üst gastrointestinal istenmeyen olayların insidansı risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda kontrol hastaları ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan toksikolojik çalışmalarda, esas olarak sıçanlardaki histolojik değişiklikler ile başlıca enzim artışları olmak üzere, risedronat sodyum dozuna bağlı karaciğer toksisitesi görülmüştür. Bu gözlemlerin klinikle ilişkisi bilinmemektedir.

İnsanlardaki terapötik dozun fazlası olarak düşünölen miktarlarda, sıçanlarda ve köpeklerde testiköler toksisite ortaya çıkmıştır. Kemirgenlerde sıklıkla doz ile ilişkili üst solunum yolu irritasyonu bildirilmiştir. Diğer bifosfonatlarla da benzer etkiler görölmüştür. Klinik anlamı açık olmamakla birlikte kemirgenlerde uzun süreli çalışmalarda alt solunum yolu üzerinde de etkiler görölmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlardaki üreme toksisitesi çalışmalarda tedavi edilen sıçanların fötuslarının sternum ve/veya kafatasında kemikleşme değışiklikleri görölmüş; hipokalsemi ve mortalite gebeliğı sonlandırmıştır. Tavşanlardaki very az sayıda tavşana ait olmasına rağmen, sıçanlarda 3.2 mg/kg/gün, tavşanlarda 10 mg/kg/gün dozlarda teratojenite kanıtı elde edilememiştir. Anneye ait toksisite daha yüksek dozların denenmesine engel olmuştur. Genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristalize selöloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Sarı demir oksit E172

Kırmızı demir oksit E172

Hipromelloz

Makrogol 400

Hidroksipropilselöloz

Makrogol 8000

Silikon dioksit

Titanyum dioksit E171

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitliği ve içeriği

Karton kutu içindeki şeffaf PVC/alüminyum blister içinde.

4 film tabletlik blister ambalajlarda

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.

Buyaka 2 Sitesi No: 8 C-Blok Kat: 3

Ümraniye/ İstanbul

Tel: 216 656 67 00

Fax: 216 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

2015/395

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ