

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSEPLUS tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet:

Risedronat sodyum 35 mg

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet:

Kalsiyum karbonat 2500 mg (1000 mg kalsiyum'a eşdeğer)

Vitamin D₃ 880 IU

Yardımcı maddeler:

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet:

Sodyum karbonat 230 mg

Sodyum hidrojen karbonat 698 mg

Sorbitol (E 420) 30 mg

Aspartam (E 951) 30 mg

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet:

Laktoz monohidrat 303,376 mg

Sodyum hidrojen karbonat 300,00 mg

Sodyum siklamat 55,00 mg

Sodyum sakkarin 20,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler şeklindedir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet beyaz veya beyaza yakın renkte, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen RİSEPLUS dozu; haftada 1 kez bir Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet alımından sonra, takip eden 6 gün boyunca günde 1 kez bir Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'tir. Bu tedavi planı, tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet:

Efervesan tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet'i kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce, su ile birlikte almalıdır. Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet, yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).
- Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
- Risedronat sodyum 35 mg efervesan tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün içerisinde alınmamalıdır.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilmeli (yaklaşık 200 ml) ve hemen içilmelidir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet:

Efervesan tablet bir bardak suda eritilmeli (yaklaşık 200 ml) ve hemen içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. RİSEPLUS, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan düşük) kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RİSEPLUS dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda RİSEPLUS'ın güvenliliği ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Risedronat sodyum, kalsiyum, vitamin D₃ veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalar
- Akalazya veya darlık gibi özofagus boşalmasını geciktiren özofagus anormallikleri
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak)
- Nefrokalsinoz, nefrolitiyazis
- Hipokalsemi (Bkz. Bölüm 4.4)
- Hiperkalsemi ve hiperkalsüriye neden olan hastalık ve koşullar
- D vitamini hipervitaminozu
- Gebelik ve laktasyon
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin eşlik ettiği uzun süreli immobilizasyon hastalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Risedronat sodyum

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, Barrett 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, maden suyu gibi içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler; bu nedenle Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Osteoporoz tedavisinde bifosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) 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. Bölüm 5.1).

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

- Striktür veya akalazya gibi özofagus geçişinde veya boşalmasında gecikme öyküsü olan hastalarda
- Efervesan tabletin alınmasından sonra en az 30 dakika dik pozisyonda duramayan hastalarda
- Risedronat, aktif veya yakın zamanda özofagus veya üst gastrointestinal problemleri olan hastalara verilirse.

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.

Risedronat sodyum tedavisine başlanmadan önce, hipokalsemi tedavi edilmelidir. Risedronat sodyum tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizmasının diğer bozuklukları (paratiroid disfonksiyonu, hipovitamin 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 kortikosteroid alan hastalardır. Çene osteonekrozu, oral bifosfonat 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 kötüleştirebilir. Diş girişimi gerekli olan hastalar için bifosfonat tedavisinin kesilmesinin, çene kemiği osteonekrozu riskini azaltacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Sodyum uyarısı:

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet, her dozunda 12,6 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol uyarısı:

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Aspartam uyarısı:

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet aspartam (E951) içerdiğinden, fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Kalsiyum/Vitamin D₃

Uzun süreli kullanım sırasında, serum kalsiyum düzeyleri ve serum kreatinin konsantrasyonları ölçülerek böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Hastaların izlenmesi, özellikle aynı zamanda kardiyak glikozidleri ve tiyazid sınıfı diüretik kullanan hastalarda ve böbrek taşı oluşum eğilimi yüksek olan hastalarda önemlidir.

Hiperkalsemi ya da böbrek fonksiyon bozukluğunu gösteren herhangi bir belirti gelişirse, doz azaltılmalı ya da tedavi durdurulmalıdır.

D vitamini, hafif ve orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve tedavinin, kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerindeki etkileri izlenmelidir. Yumuşak dokuda kireçlenme riski, hesaba katılmalıdır.

Kolekalsiferol formundaki D vitamini, ağır renal yetmezliği olan hastalarda normal şekilde metabolize edilemediğinden, söz konusu hastalarda, D vitamininin diğer formları kullanılmalıdır.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet, D vitamininin aktif metaboliti yönündeki metabolizmasının artmış olması nedeniyle, sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalı ve bu hastaların serum ve idrarlarındaki kalsiyum düzeyleri izlenmelidir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet, hiperkalsemi riski nedeniyle, osteoporozu olan immobilize hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'teki D vitamininin miktarı (880 IU), D vitamini içeren diğer tıbbi ürünlerin reçete edildiği hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İlave kalsiyum veya D vitamini dozları, yakın tıbbi gözetim altında verilmelidir. Bu gibi hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin ve idrara çıkan kalsiyum miktarının sık sık izlenmesine ihtiyaç vardır.

Laktoz uyarısı:

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet 0,84 mmol laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı:

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet her dozunda 3,93 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum

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 antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı % 45 olarak bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda haftada tek doz ile yapılan 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 hastalarınıninkine 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. Bölüm 4.4).

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

Kalsiyum/Vitamin D₃

Tiyazid sınıfı diüretikler, idrara çıkan kalsiyum miktarını azaltır. Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'in böyle bir diüretikle birlikte kullanılmasına hiperkalsemi eşlik edebileceğinden, serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

Sistemik kortikosteroidler, Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet emilimini azaltır. Birlikte kullanım sırasında Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet dozunun artırılması gerekebilir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'in kolestiramin gibi iyon değiştirme reçineleriyle veya parafin yağı gibi laksatiflerle birlikte kullanılması, D vitamininin gastrointestinal kanaldan emilimini azaltacağından; Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'in bu preparatların alınmasından en az 2 saat önce veya 4-6 saat sonra verilmesi önerilir.

Kalsiyum karbonat, birlikte verilen tetrasiklin preparatlarının emilimini aksattığından tetrasiklin preparatları, oral kalsiyum alınmasından en az 2 saat önce veya 4-6 saat sonra verilmelidir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisitesi artabilir.

Kalsiyum tuzları T₄ emilimini azaltabilir, bu nedenle levotiroksin kullananlarda 4 saat ara ile kullanılmalıdır.

Kalsiyum ve D vitamini tedavisi sırasında gelişebilecek hiperkalsemi, kardiyak glikozidlerin toksisitesini artırabilir. Hastalar, elektrokardiyogram (EKG) ve serum kalsiyum düzeyleri yönünden izlenmelidir.

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet ile birlikte bifosfonat, florokinolon, sefalosporin, ketokonazol, demir, estramustin veya sodyum florür kullanılırsa, gastrointestinal emilimi azaltabileceğinden, bu ilaçlar ve Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet en az 4 saat ara ile verilmelidir.

Oksalik asit (ıspanakta ve ravent adlı bitkide mevcuttur) ve fitik asit (tahıllarda mevcuttur), kalsiyum iyonlarıyla çözünmez bileşikler meydana getirerek kalsiyum emilimini inhibe edebilir. Hasta, oksalik asit ve fitik asit bakımından zengin besinler yemesini izleyen 2 saat içerisinde kalsiyum ürünleri almamalıdır.

Fenitoin ya da barbitüratlarla birlikte kullanımı, D vitamininin metabolizmasını artıracığından etkisinde azalmaya neden olabilir.

Kalsiyum içeren preparatlar kalsiyum kanallarını doyurarak verapamil gibi kalsiyum kanal blokörlerinin etkinliğini azaltabilir.

Atenolol gibi beta blokörlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokörlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.

Kalsiyum/Vitamin D₃, çinkonun emilimini azaltabilir.

Kalsiyum/Vitamin D₃, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Plazma konsantrasyonunu etkileyebileceği için kalsiyum içeren diğer ilaçlar ve besinler ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

RİSEPLUS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Kalsiyum ve vitamin D₃, anne sütü ile atılmaktadır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RİSEPLUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RİSEPLUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, risedronatın üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin yüksek dozlarının üreme toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RİSEPLUS'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Risedronat sodyum

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 risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünölen advers olaylar aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: İritis*

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Seyrek: Glossit, özofageal yapışıklık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı

Araştırmalar

Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri*

* Faz III osteoporoz çalışmalarına ait sıklık 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) 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 ve 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 gruplarında 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):

Göz hastalıkları

İritis, üveit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çene osteonekrozu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik reaksiyon

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Kalsiyum/Vitamin D₃

Aşağıda listelenen advers etkiler, organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir ve sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem ve larenjeal ödem gibi hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatemi

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, diyare, karın ağrısı, konstipasyon, flatulans, karın bölgesinde distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Raş, prurit, ürtiker

Ayrıca kalsiyum-vitamin D3 kullanan hastalarda nadiren de olsa baş ağrısı, süt alkali sendromu ya da aşırı kullanıma bağlı olarak böbrek taşı, iştahsızlık, rebound asit salımı, şişkinlik, laksatif etki, kusma, ağız kuruluğu, peptik ülser, geçirme, gastrik aşırı salgı, kemik ağrısı, kas zafiyeti, uyku hali ve konfüzyon görülebilir. Yüksek doz alan hastalarda veya böbrek diyalizi gören hastalarda alkaloz oluşabilir. Fosfat bağlayıcı olarak uzun süre kullanıldığında bazen doku kalsifikasyonu görülebilir.

Gece idrara çıkmada artış, metalik tat gibi yan etkiler görülebilir.

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

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

Kalsiyum/Vitamin D₃

Doz aşımı hiperkalsiüri ve hiperkalsemiye neden olabilir.

Hiperkalsemi belirtileri; bulantı, kusma, susama, polidipsi, poliüri, dehidratasyon ve konstipasyondur. Kronik doz aşımının neden olduğu hiperkalsemi, damar ve organ kalsifikasyonuna neden olabilir.

Paratiroid fonksiyonu normal olan insanlarda D vitamini intoksikasyonuna yol açan eşik değer günde 40.000 – 100.000 I.U. arasında değişirken, kalsiyum için eşik değere günde 2000 mg'ı aşan dozların aylarca kullanılması durumunda ulaşılır.

Doz aşımı tedavisi: İntoksikasyon durumunda, kalsiyum ve D vitamini ile tedavi hemen kesilmeli ve sıvı kaybı giderilmelidir.

Hiperkalseminin mevcut olduğu kronik doz aşımalarında, ilk terapötik adım i.v izotonik sodyum klorür çözeltisi ile hidratasyondur. Kalsiyum atılımını artırmak ve hacim artışı önlemek için kıvrım diüretikleri (ör. furosemid) kullanılabilir; ancak tiazid diüretiklerinden sakınılmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda hidratasyon etkisizdir; diyaliz uygulanmalıdır. İnatçı hiperkalsemi durumunda; vitamin A ya da D hipervitaminözü, primer hiperparatiroidizm, maligniteler, renal yetmezlik ya da immobilizasyon gibi yardımcı faktörler dışlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik yapısını ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05BB04

Risedronat sodyum

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 göstergelerinin azaldığı ve 3–6 ayda en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir. 12 ayda günde risedronat sodyum 5 mg ve haftada risedronat sodyum 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 gözlenmeye devam etmiştir.

Klinik etkilik ve güvenilirlik:

Klinik denemelerde, postmenopozal kadınlara risedronat sodyum uygulanması, üriner deoksipiridinolin/kreatinin ve üriner kollajen çapraz bağlı N-telopeptid (kemik yıkım belirteçleri) ve serum kemiğe özgü alkalin fosfataz (kemik yapım belirteci) içeren kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Risedronat sodyum 5 mg'ın deoksipiridinolin/kreatinini düşürmesi, 14 günlük bir tedavi sonrasında belirgindir. Kemik yapı işaretlerindeki değişiklikler kemik yıkımı ve kemik yapımının çifte doğasına bağlı olarak, yıkım belirteçlerindeki değişikliklerden daha sonra gözlenmiştir. Kemik yıkım belirteçleri tedavinin 6. ayında taban seviyesinin altında kalan yaklaşık %40'lık alt seviyeye ulaşır ve devam eden tedaviyle 3 yıldan uzun bir süre sabit kalır. Kemik yıkımı en erken 14 gün ve en fazla 6 ay içerisinde azalır; menopoz öncesi dönemlerdeki kadınlarda görülen kemik yıkımına yakın, yeni bir kararlı durum sağlar. Risedronat sodyum 5 mg'ın, risedronat sodyum 35 mg ile karşılaştırıldığı 1 yıl süreli bir çalışmada, üriner kolojen çapraz bağlı N-telopeptid miktarları sırasıyla %60 ve %61 olarak azalmıştır. Ek olarak serum kemiğe özgü alkalin fosfataz miktarı, risedronat sodyum 5 mg kullananlarda %42 ve risedronat sodyum 35 mg kullananlarda %41 oranında azalmıştır. Risedronat östrojen değildir ve östrojen tedavisinin faydalarını ve zararlarını taşımaz.

Risedronat sodyumun kemik mineral yoğunluğuna etkisi erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menopoz, 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 risedronat sodyum 35 mg (n=485) dozun günlük risedronat sodyum 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 vertebra 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 vertebra ve kalça kırıklarının mutlak ve rölatif 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 kırık 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 kırıkların 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. Risedronat 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’u bulunan hastalarda ve vertebral kırığı olan ve olmayan düşük femur boyun KMY’u bulunan hastalarda yeni vertebral kırıkların riskinin azaldığını göstermiştir.

- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lumbar omurga, femur boynu, trokanter ve bilekte kemik mineral yoğunluğunu 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 yıl 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 hastadan elde edilen endoskopi bulguları, tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

Kalsiyum/Vitamin D₃

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet, kalsiyumun ve D vitamininin sabit bir kombinasyonudur. Her birim dozdaki yüksek kalsiyum ve D vitamini içeriği kalsiyumun, sınırlı sayıda dozda, yeterince emilmesine olanak sağlar. Nöromusküler iletide kardiyak kasın eksitasyon-kontraksiyon kenetinde, mukozal membranların bütünlüğünün sağlanmasında görev alan kalsiyum, vücutta mekanik ve metabolik fonksiyonlara sahip bir mineraldir. D vitamini, kalsiyum-fosfor metabolizmasında rol oynayan bir vitamindir. Her iki mineralin de bağırsaklardan aktif bir şekilde emilmesini ve kemikler tarafından alınmasını sağlar. Kalsiyum ve D₃ vitamini takviyesi, gizli D vitamini eksikliğini ve sekonder hiperparatiroidizmi düzeltir.

D vitamini ile kalsiyumun değişik yaş gruplarına göre, uygun günlük toplam gereksinim miktarları ile günlük maksimum miktarları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tabloda yer alan kategoriler, Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'in kullanım grubuna göre sıralanmıştır):

Kategori	Yaş (yıl)	D Vitamini		Kalsiyum	
		Günlük önerilen miktar (µg)	Günlük maksimum miktar (µg)	Günlük önerilen miktar (mg)	Günlük maksimum miktar (mg)
Erişkin/ Yaşlı (Kadın)	19-30	5	50	1000	2500
	31-50	5	50	1000	2500
	50-70	10	50	1200	2500
	> 70	15	50	1200	2500
Erişkin/ Yaşlı (Erkek)	19-30	5	50	1000	2500
	31-50	5	50	1000	2500
	50-70	5	50	1200	2500
	> 70	5	50	1200	2500

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'in, ne kadar doz ve sürede alındığında toksik belirtilerin ortaya çıkabileceği ile ilgili spesifik bir veri yoktur. Kalsiyumun plazma düzeyinin ve hücre içi konsantrasyonunun değişik mekanizmalarla sürekli kontrol altında tutulması, hipotiroidizm ya da hiperparatiroidizm olmaksızın hiperkalsemik olgunun oluşmaması kalsiyum toksisitesi konusunun spesifik olarak öne çıkmasını önlemektedir. Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet'ten günlük toplam gereksinimin karşılanabilmesi için, yetişkinlerin günde 1 efervesan tablet kullanması yeterlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Risedronat sodyum

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ 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). Tablet'in 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 muhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağlı 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ saat) ve 2.5 mg'dan 75 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben dozdan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18'den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Cinsiyet:

Oral uygulanımı takiben risedronat sodyumun biyoyararlanımı ve farmakokinetiği kadın ve erkeklerde aynıdır.

İrk:

İrka göre farmakokinetik farklılıklar olup olmadığı araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

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

Kalsiyum

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artırır. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun emilimi hormon denetimi altındadır. Emilim oranı yaşla birlikte azalır, hipokalsemik durumlarda ise artar. Normal erişkinlerde emilen kalsiyumun (ortalama 360 mg) yarıdan biraz fazlası (190 mg), bağırsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığı için net emilim 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla atılan miktara eşittir.

Dağılım:

Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000 mg) kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu oluşturur. Kemiklerle, vücut sıvıları arasında sürekli kalsiyum sirkülasyonu söz konusudur; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum gebelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek vücuttan atılır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kalsiyum emilimi, Vitamin D miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

D Vitamini

Emilim:

D₃ vitamini ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D₃ vitamini daha çabuk ve daha fazla emilir. Karaciğer ve safra

hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin emilimi azalır. Emilen D vitaminlerinin büyük kısmı şilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

D vitaminleri ve aktif metabolitleri, kanda özel bir D vitamini-bağlayan protein tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir; bunun yarılanma ömrü 19 gün, $1,25-(\text{OH})_2$ metabolitinininki 3-5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin depo görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu depo sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak, asıl etkin şekli olan $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferole dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı kontrol altında değildir ve $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımdaki 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücutta D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin güneşe fazla maruz kalması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu, 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar.

Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürünün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm yavaşlar. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferolün ve kalsiferolün metabolize edilmesi yavaşladığından, ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25-hidroksi türevi D vitamini-bağlayan proteine en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır. İkinci basamak, 1-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubuluslarda olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasenta, desidua, cilt ve granüloamatöz doku ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm, etkin hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin ana düzenleyicisi Paratiroid hormon (PTH) ve enzimin substratı olan $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'tür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz.

Hipokalsemi 1,25-(OH)₂D₃ oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)₂D₃ ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar.

Ayrıca, 1,25-(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör, fosfattır. Hipofosfatemi, 1-hidroksilazı uyarır; hiperfosfatemi ise bu enzimi baskılar. Söz konusu enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde baskılanabilir.

Eliminasyon:

D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılır. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25-(OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girerler.

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Risedronat sodyum

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 düşünülen miktarlarda, sıçanlarda ve köpeklerde testiküler toksisite ortaya çıkmıştır. Kemirgenlerde sıklıkla doz ile ilişkili üst solunum yolu irritasyonu bildirilmiştir. Diğer bifosfonatlarla da benzer etkiler görülmüştür. Klinik anlamı açık olmamakla birlikte kemirgenlerde uzun süreli çalışmalarda alt solunum yolu üzerinde de etkiler görülmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında tedavi edilen sıçanların fötuslarının sternum ve/veya kafatasında kemikleşme değişiklikleri görülmüş; hipokalsemi ve mortalite gebeliği sonlandırmıştır. Tavşanlardaki veri 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.

Kalsiyum/Vitamin D₃

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

Hayvan çalışmalarında, insan terapötik doz sınırlarının çok üstündeki dozlarda teratojenite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Polietilenglikol

Aspartam (E 951)

Limon aroması

Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum hidrojen karbonat

Malik asit

Sodyum siklamat

Laktoz monohidrat

Sodyum sakkarin

Polivinil pirolidon

Polietilenglikol

Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RİSEPLUS Tedavi Paketi; Risedronat sodyum 35 mg efervesan tablet (4 efervesan tablet, strip ambalajda) ve Kalsiyum/Vitamin D₃ 1000 mg/880 IU efervesan tablet (24 efervesan tablet, plastik tp silika jelli plastik kapak) ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.ř.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

233/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ