

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTEDAY 30 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risedronat sodyum 30 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 129.6 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,252 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Paget hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Paget hastalığı tedavisinde doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde önerilen ACTEDAY dozu, iki ay boyunca günde bir defa 30 mg film tablettir. Tekrar tedavi gerektiğinde (tedaviden en az 2 ay sonra), aynı doz ve sürede yeni bir tedavi uygulanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar ACTEDAY 30 mg'ı;

- Kahvaltıdan önce: İlk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce alınmalıdır.

Kahvaltıdan önce alınmadığı durumlarda, ACTEDAY aşağıdaki kullanma talimatlarına uyularak her gün aynı saatte öğünler arasında veya akşam aç karnına alınmalıdır:

- Öğünler arasında: ACTEDAY herhangi bir öğünden, sıvı tüketiminden (su hariç) veya tıbbi ürün kullanımından en az 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.
- Akşam: ACTEDAY günün son öğününden, sıvı tüketiminden (su hariç) veya tıbbi ürün kullanımından en az 2 saat sonra alınmalıdır. ACTEDAY yatmadan en az 30 dakika önce alınmalıdır.

Nadiren de olsa doz alımı unutulduğunda, ACTEDAY yukarıda verilen kullanma talimatlarına uyularak kahvaltıdan önce, öğünler arasında veya akşam alınabilir.

ACTEDAY 30 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Özellikle Paget hastalığında kemik döngüsü anlamlı şekilde arttığından, diyet ile alımı yetersiz olduğu durumlarda hekimler tarafından kalsiyum ve vitamin D takviyesi düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Tablet bütün olarak yutulmalıdır; emilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Tabletin mideye ulaşmasına yardımcı olmak için, ACTEDAY 30 mg tablet dik pozisyonda ve bir bardak (≥ 120 ml) su ile alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diyet ile alımı uygun değilse, destekleyici kalsiyum ve vitamin D düşünülmelidir.

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. Bölüm 4.3 ve 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Risedronat sodyumun etkililiği ve güvenliliği üzerine yeterli veriler bulunmadığından 18 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez

Geriyatrik 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. Bölüm 4.4)
- Gebelik ve laktasyon
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.)

ACTEDAY lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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, 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, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler, bu nedenle ACTEDAY ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

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
- Tablet alınmasından sonra en az 30 dakika dik pozisyonda duramayan hastalarda
- Risedronat aktif veya yakın zamanda özofagus veya üst gastrointestinal problemleri olan hastalara verilirse (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.

ACTEDAY tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. ACTEDAY 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 kortikosteroidler 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 kötüleştirilebilir. Diş girişimi gerekli olan hastalar için bifosfonat tedavisinin kesilmesinin, çene kemiği osteonekroz riskini azaltacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için

tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoęunlukla 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 düşünölmelidir.

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 düşünölmelidir.

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

Laktoz uyarısı:

ACTEDAY laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların ACTEDAY'i 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.

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 indüklemez ve düşük oranda proteinlere bağlanır.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popölasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popölasyon:

Pediyatrik popölasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

ACTEDAY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ACTEDAY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ACTEDAY 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 risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); 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

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat 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.

Paget Hastalığı tedavisi için risedronat ile etidronat (her grupta 61 hasta) kullanımının karşılaştırıldığı faz III klinik çalışmada araştırmacılar tarafından, risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen ilave advers olaylar aşağıda listelenmiştir: (risedronat grubundaki insidans, etidronat grubundan daha fazladır): Artralji (%8,2'e karşı %9,8); ambliyopi, apne, bronşit, kolit, korneal lezyon, bacak krampları, baş dönmesi, göz kuruluğu, grip sendromu, hipokalsemi, miyasteni, neoplazm, noktüri, periferik ödem, kemik ağrısı, göğüs ağrısı, döküntü, sinüzit, tinnitus ve kilo kaybı (tümü %0,0'a karşı %1,6).

Laboratuvar bulguları:

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

Pazarlama sonrası kullanımda, aşağıdaki ilave advers etkiler bildirilmiştir (sıklık bilinmemektedir):

Göz hastalıkları

İritis, üveit

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu hastalıkları

Çene osteonekrozu

Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)

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

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik reaksiyon

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki reaksiyonlar bildirilmiştir (görülme sıklığı nadir): Atipik subtrokanterik ve femur diafiz kırıkları (bifosfonat sınıfı advers etkisi).

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 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: M05BA07

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.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Paget Hastalığı Tedavisi

Paget hastalığında risedronat sodyumun etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, iki ay boyunca 30 mg/gün risedronat sodyum tedavisi sonrasında;

- Altı ay boyunca etidronat 400 mg/gün alan kontrol grubunun %11'i ile karşılaştırıldığında, hastaların %77'sinde serum alkalın fosfataz değerlerinin normale

döndüğü; üriner hidroksiprolin/kreatinin ve üriner deoksipiridinolin/kreatinin değerlerinde anlamlı azalmaların olduğu,

- Başlangıç ve 6 ay sonrasındaki radyografilerin, hem apenducularis hem de aksiyal iskeletteki osteolitik lezyonların büyüklüklerinde azalma olduğunu gösterdiği; yeni kırıkların gözlenmediği belirtilmiştir.

Gözlenen yanıtlar, Paget hastalarında önceki tedavilerinden veya hastalığın şiddetinden bağımsız olarak gelişmiştir.

Yalnızca iki aylık risedronat sodyum tedavisine başladıktan sonra 18 ay boyunca takip edilen hastaların %53'ü, biyokimyasal remisyonda kalmıştır.

Bir çalışmada, postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda risedronat sodyumun kahvaltı öncesi dozu ve günün diğer saatlerinde alınan dozu karşılaştırılmış ve kahvaltı öncesinde alınan doz ile lombar vertebranın kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış olduğu belirtilmiştir.

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 KMY'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 periyot süresince klinik fraktür bildiren hastaların yüzdesi risedronat grubunda %30.9, plasebo grubunda %49.0 olmuştur. 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 uygulamayı takiben risedronatın emilimi nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ saat) ve incelenen doz aralığı içinde dozdan bağımsızdır (2.5-30 mg). Tabletın ortalama oral biyoyararlanımı %0.63'tür ve yiyeceklerle birlikte uygulandığında biyoyararlanımı azalmaktadır. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Risedronat sodyumun sistemik metabolizmasına ilişkin kanıtlar yoktur.

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde 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.

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 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II White 85G18490

- Titanyum dioksit (E 171)
- Talk
- Makrogol/Polietilenglikol
- Lesitin (soya) (E322)
- Pva

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet, PVC / Al. Blister içerisinde ambalajlanmıştır

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

235/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ