

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSEFİX COMBİ tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Her bir efervesan tablet 35 mg risedronat sodyum ve 2800 IU vitamin D₃ içermektedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Her bir efervesan tablet 1000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Sodyum karbonat	230 mg
Sodyum hidrojen karbonat	686,4 mg
Sorbitol (E 420)	30 mg
Aspartam (E 951)	30 mg

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Laktoz monohidrat	700 mg
Sodyum sakkarin	10 mg
Aspartam (E 951)	25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler şeklindedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet beyaz veya beyaza yakın renkte düz yüzeyli, 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 RİSEFİX COMBİ dozu, haftada bir kez bir 35 mg risedronat sodyum / 2800 IU vitamin D₃ efervesan tablet alımından sonra takip eden 6 gün boyunca günde 1 kez bir 1000 mg kalsiyum efervesan

tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Risedronat sodyum/Vitamin D₃ içeren 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/vitamin D₃ içeren efervesan tableti kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce, su ile birlikte almalıdır. Risedronat sodyum/vitamin D₃ içeren efervesan tablet, yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).
- Risedronat sodyum/vitamin D₃ içeren efervesan tablet dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
- Risedronat sodyum/vitamin D₃ içeren 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. Efervesan tabletler emilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Kalsiyum içeren efervesan tablet:

- Efervesan tablet bir bardak suda eritilmeli (yaklaşık 200 ml) ve hemen içilmelidir. Efervesan tabletler emilmemeli veya çiğnenmemelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan düşük) kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RİSEFİX COMBİ'nin doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik 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
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak)
- Nefrokalsinoz, nefrolitiyazis
- Hipokalsemi (Bkz. Bölüm 4.4)
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye 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, içecekler (su dışında) ve polivalan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler; bu nedenle risedronat sodyum/vitamin D₃ içeren 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 akalazyaya 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 (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.

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.

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-sürelî 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-sürelî 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.

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.

Kalsiyum/Vitamin D₃

Uzun süreli kullanım sırasında, serum kalsiyum düzeyleri ve serum kreatinin konsantrasyonları ölçülerek böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Hastaların izlenmesi, özellikle aynı zamanda kardiyak glikozidler ve tiazid 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, 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, hiperkalsemi riski nedeniyle, osteoporozu olan immobilize hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

RİSEFİX COMBİ tedavi içeriğindeki D vitamininin miktarı, 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.

Yardımcı madde uyarıları:

Risedronat sodyum / Vitamin D₃ içeren efervesan tablet

- Risedronat sodyum/Vitamin D₃ efervesan tabletler aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.
- Risedronat sodyum/ Vitamin D₃ içeren her bir efervesan tablet 12,51 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- Risedronat sodyum/ Vitamin D₃ efervesan tabletler sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Kalsiyum içeren efervesan tablet

- Kalsiyum efervesan tabletler aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.
- Kalsiyum efervesan tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum

- Risedronat sodyum ile 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 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 asetil salisilik 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 eşzamanlı kullanımı risedronat sodyumun emilimini etkileyecektir (Bkz. Bölüm 4.4.).
- Risedronat sodyum sistemik olarak metabolize olmaz, sitokrom P450 enzimlerini indüklemeyen ve proteinlere düşük oranda bağlanır.

Kalsiyum/Vitamin D₃

- Tiyazid sınıfı diüretikler, idrara çıkan kalsiyum miktarını azaltır. Kalsiyum/Vitamin D₃'ün böyle bir diüretikle birlikte kullanılmasına hiperkalsemi eşlik edebileceğinden, serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.
- Sistemik kortikosteroidler, kalsiyum/vitamin D₃'ün emilimini azaltır. Birlikte kullanım sırasında kalsiyum/vitamin D₃ dozunun artırılması gerekebilir.
- Kalsiyum/Vitamin D₃'ün içeren kolestiramin gibi iyon değiştirme reçineleriyle veya parafin yağı gibi laksatiflerle birlikte kullanılması, D vitamininin gastrointestinal kanaldan emilimini azaltacağından; kalsiyum/vitamin D₃'ün bu preparatların alımından 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 ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.
- Kalsiyum tuzları T₄ emilimini azaltabilir. Levotiroksin içeren ilaçların kalsiyum ile birlikte alındığında emilimi bozulduğundan, iki ilacın en az 2 saat ara verilerek alınması gerekmektedir.
- Kalsiyum ve D vitamini tedavisi sırasında gelişebilecek hiperkalsemi, kardiyak glikozidlerin toksisitesini artırabilir. Hastalar, elektrokardiyogram (EKG) ve serum kalsiyum düzeyleri yönünden izlenmelidir.
- Kalsiyum/Vitamin D₃ ile birlikte bifosfonat, florokinolon, sefalosporin, ketokonazol, demir, estramustin veya sodyum florür kullanılırsa, gastrointestinal emilimi azaltabileceğinden, bu ilaçlar ve kalsiyum/vitamin D₃ 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 RİSEFİX COMBİ'nin yeterli ve iyi kontrollü çalışması yoktur. Kalsiyum karbonat için veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların RİSEFİX COMBİ alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer RİSEFİX COMBİ'nin anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa, RİSEFİX COMBİ hamilelik sırasında kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar risedronat sodyumun üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Risedronatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İyi yönetilmiş epidemiyolojik çalışmalar kalsiyum karbonatın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir.

RİSEFİX COMBİ, 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. Kalsiyum karbonatın tüm dozlarında, emziren çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, risedronatın ve yüksek dozlarda D vitamininin üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RİSEFİX COMBİ'nin araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde 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 düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir):
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

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.

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):

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: İritis, üveit

Hepato-bilier hastalıklar

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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

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

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

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

Kalsiyum/Vitamin D₃

Doz aşımı hiperkalsemi 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 aşımında, ilk terapötik adım i.v izotonik sodyum klorür çözeltisi ile hidratasyondur. Kalsiyum atılımını artırmak ve hacim artışını 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 kütlelerini 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 etkililik ve güvenlilik:

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kütleleri, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menopoza, 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'deki 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'si bulunan hastalarda ve vertebral kırığı olan ve olmayan düşük femur boyun KMY'si bulunan hastalarda yeni vertebral kırıkların riskinin azaldığını göstermiştir.

- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lomber 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.

Erkeklerde Osteoporoz Tedavisi:

Haftada bir kere 35 mg risedronat sodyumun, osteoporozu bulunan erkeklerdeki etkililiği (yaş aralığı 36 ila 84) 284 hastanın (35 mg risedronat 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 KMY’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 KMY’sinde artış oluşmuştur. Bu çalışmada antifraktür etkililik kanıtlanmamıştır.

Risedronat sodyumun kemiklerde etkisi (KMY 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 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.

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'ün 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'ün 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.

5.2. Farmakokinetik 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 art arda iki gün alınan 75 mg doza kadar). Tabletten 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 içinde idrarda 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 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.

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.

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 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/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 artar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun emilimi hormon denetimi altındadır. Emilim oranı yaşla birlikte azalır, hipokalsemik durumlarda ise artar. Normal erişkinlerde emilen (ortalama 360 mg) kalsiyumun 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 feçes 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.

Vitamin D₃

Emilim:

D₂ ve D₃ vitaminleri 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(OH)₂D₃ (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-(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-(OH)₂D₃'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-(OH)₂D₃ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda 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 ürün 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-dihidroksikolekalsiferole (1,25-(OH)₂D₃) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desidua, cilt ve granüloamatöz dokuda 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-(OH)₂D₃'dür. 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 atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girerler.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı 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 fetüslerinin 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 maddelerdendir. 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

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Peg 6000

Aspartam (E951)

Limon aroması

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum sakkarin

Laktöz monohidrat (İnek sütü kaynaklı)

Povidon K25
Aspartam (E951)
Peg 6000
Portakal aroması
Simetikon Emülsiyon

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.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RİSEFİX COMBİ Tedavi Paketi; Risedronat Sodyum 35 mg/ 2800 IU Vitamin D3 efervesan tablet (4 efervesan tablet), strip ambalajda ve 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet (24 efervesan tablet), plastik tüp 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 önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Esenler/İSTANBUL
Tel: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
e-mail: info@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

240/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ