

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEMARİS PLUS 150 mg/5600 IU film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Risedronat sodyum	150 mg
Kolekalsiferol (Vitamin D ₃)	5600 IU

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Açık mavi renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde önerilen FEMARİS PLUS dozu, ayda bir kez alınan 150 mg/5600 IU film kaplı tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Film kaplı tablet her ay aynı gün alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar FEMARİS PLUS'ı kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce, su ile birlikte almalıdır. FEMARİS PLUS, yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).
- FEMARİS PLUS'ı almayı unutan hastalar, bir sonraki ayın dozunda 7 günden fazla zaman var ise ertesi gün sabah FEMARİS PLUS almalıdır. Daha sonra hastalar ayda bir dozlarını, başlangıçta belirlenen tarihte almaya devam etmelidir.
- Eğer bir sonraki ayın dozuna 7 günden az süre kalmış ise, hastalar normal aylık doz zamanına kadar beklemeli ve sonrasında ilk planlanan şekilde ayda bir tablet kullanmaya devam

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

- Aynı haftada iki tablet alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

FEMARİS PLUS film kaplı tablet su ile içilmelidir. Tabletler emilmemeli veya çiğnenmemelidir. FEMARİS PLUS, mideye geçişin kolaylaştırılması için dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Hafif (kreatinin klerensi 50-80 ml/dk) ya da orta derecede (kreatinin klerensi 30-49 ml/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. FEMARİS PLUS'ın şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk.'dan düşük) kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz yaş altındaki çocuklarda ve adölesanlarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Risedronat sodyuma, vitamin D₃'e veya ilacın içerisinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalar
- Akalazya veya darlık gibi özofagus boşalmasını geciktiren özofagus anormallikleri
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.)
- Hipokalsemi (Bkz. Bölüm 4.4)
- Gebelik ve laktasyon
- D vitamini hipervitaminozu, hiperkalsemi, hiperkalsüri durumlarında kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalarda ve kalsiyum hipersensitivesinde de kontrendikedir.

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 kanseri riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

bildirilmiştir.

Atipik femur kırığı olduğu şüphe edilen hastalarda, bireysel fayda-risk değerlendirmesi temelinde hasta değerlendirilene kadar, bifosfonat tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.

Bifosfonat tedavisi sırasında hastalara herhangi kalça, uyluk veya kasık ağrısını doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu tip semptomlarla başvuran hastalar tam olmayan femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

Çene Osteonekrozu

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 kaçınılmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene kemiği osteonekrozu geliştiren hastalar için diş cerrahisi durumu kötüleştirilebilir. 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.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

- Hareketliliği kısıtlanmış
- Benzotiyadiazin türevleri ile tedavi edilen
- Böbrek taşı öyküsü olan
- Sarkoidozlu
- Kardiyovasküler hastalık için tedavi alan

hastalar için özel bir uyarı yapılmalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

Eğer FEMARİS PLUS, vitamin D₃ içeren diğer ürünler ile birlikte verilecekse, toplam vitamin D dozuna dikkat edilmelidir. Vitamin D yağda çözünür ve vücutta birikebilir. Bu durum doz aşımında ve aşırı dozlarda uzun süreli tedavide toksik etkiye neden olabilir. Yüksek vitamin D₃ dozlarında böbrek taşı geçmişi olan hastaların serum kalsiyum seviyeleri izlenebilir ve bu hastalara özel önlem tavsiye edilir. Kolekalsiferol, kalsiyum içerikli böbrek taşı oluşturmaya eğilimli hastalar tarafından alınmamalıdır.

Renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda vitamin D₃ dikkatli kullanılmalıdır ve kalsiyum ile fosfat seviyelerine etkisi mutlaka izlenmelidir. Yumuşak doku kireçlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda kolekalsiferol formundaki vitamin D normal olarak metabolize olmaz ve bundan dolayı farklı bir vitamin D formuna ihtiyaç duyulabilir.

Uzun süreli tedavilerde serum ve idrar kalsiyum seviyeleri ve serum kreatini ölçümü ile böbrek fonksiyonları her 3 ila 6 ayda bir mutlaka kontrol edilmelidir. Bu kontroller özellikle yaşlı hastalarda ve kardiyak glikozidler veya diüretikler ile eş zamanlı tedavide önemlidir.

Benzotiyadiazin türevlerinin (tiazid diüretiklerinin) eşzamanlı uygulanması, idrarla kalsiyum atılımını azaltmalarından ötürü hiperkalsemi riskini artırır. Bu nedenle uzun süreli tedavi gören hastalarda plazma ve idrarda kalsiyum düzeyleri izlenmelidir.

Hiperkalsemi veya azalmış böbrek fonksiyonu semptomlarında doz mutlaka azaltılmalıdır veya tedavi ertelenmelidir.

Vitamin D₃'ün aktif metaboliti (125-dihidroksikalsiferol) fosfat dengesini etkileyebilir. Bundan dolayı, fosfat seviyelerindeki artış durumunda fosfat bağlayıcılar ile tedavi düşünülmelidir.

Vitamin D₃, sarkoidoz ve diğer granümatöz bozuklukları bulunan hastalarda, vitamin D'nin aktif formuna metabolizasyonunda artış riski nedeniyle dikkatle verilmelidir. Bu hastalar serum ve idrardaki kalsiyum içeriği açısından izlenmelidir.

D vitamini takviyelerinin, D vitamini içeren diğer ilaçların veya başka D vitamini kaynaklarının kullanımı da dikkate alınmalıdır.

Bazı hastalarda, ek kalsiyum takviyesi gerekebilir. Hiperkalsemiyi önlemeye yönelik tedavi yakın tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Kolekalsiferol, bebeklere ve 12 yaş altındaki çocuklara verilmemelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 6,03 mmol (138,69 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum:

Risedronat sodyum ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Buna karşın, klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak bağlantılı bir etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı Faz III osteoporoz çalışmalarında, asetilsalisilik asit kullanım oranı %33, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı %45 olarak bildirilmiştir.

Postmenopozal kadınlarda haftada bir doz ile Faz III çalışmasında asetil salisilik asit veya NSAİİ kullanımı hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında bildirilmiştir. Risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda düzenli asetilsalisilik asit veya NSAİİ kullanıldığında (haftada 3 veya daha fazla gün) üst gastrointestinal advers olay insidansı kontrol hastalarinkine benzerdir.

Uygun görüldüğünde risedronat sodyum östrojen destek tedavisi ile eş zamanlı olarak kullanılabilir (yalnızca kadınlarda).

Polivalan katyon 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.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

Metastatik kalsifikasyon tehlikesi sebebi ile D hipervitaminozu hiperkalsemisini düşürmek için fosfat infüzyonu alınmamalıdır.

Kardiyak glikozidleri ile tedavi edilen hastalar yüksek kalsiyum seviyelerine karşı duyarlı olabilir ve bu nedenle bu hastaların EKG parametreleri ve kalsiyum seviyeleri mutlaka izlenmelidir. İdrarda bulunan kalsiyum içeriğinin 7.5 mmol/24 saat (300 mg/24 saat) seviyesinin üzerine çıkması durumunda, dozun düşürülmesi ya da tedavinin durdurulması önerilir.

Benzotiyadiazin türevleri (tiazid diüretikleri) ile birlikte kullanıldığında, idrarda kalsiyum atılımını düşürdüğü için hiperkalsemi riski artar. Bu tür uzun süreli tedavilerde serum ve idrardaki kalsiyum seviyesinin dikkatlice gözlenmesi gereklidir.

Kolekalsiferol, D vitamini metabolitleri ya da analogları ile birlikte alındığında, serum kalsiyum seviyesinin dikkatle takip edilmesi önerilir.

Antikonvülsanlar (örn: fenitoin, fenobarbital, pirimidon) hepatik enzim induksiyonu nedeniyle Kolekalsiferol' un etkinliğini azalabilir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>
adresinden talep edilmiştir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın 40. Ruzna Kodu: 1Z1UW56RG8ZmkKadUzmkKak1U

İzoniyazid, Kolekalsiferol' un metabolik aktivasyonunu engellemesi nedeniyle Kolekalsiferol etkinliğini azaltabilir.

Orlistat, sıvı parafin, kolestiramin gibi yağ malabsorpsiyonuna sebep olan ilaçlar, kolekalsiferol absorpsiyonunu zayıflatabilir.

Sitotoksik ajan astinomisin ve imidazol antifungal ajanları, vitamin D aktivitesine, böbrek enzimi 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilaz ile 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü önleyerek etki eder.

Birlikte alımda, glukokortikoidler, D vitamini etkisini azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FEMARİS PLUS'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların FEMARİS PLUS alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

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

Risedronat sodyum, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Kolekalsiferol gebe kadınlarda, kadının klinik durumu Kolekalsiferol ile bu eksikliği gidermek için gerekli bir dozda tedavi gerektirmediği sürece kullanılmamalıdır. Gebelik döneminde kadınlar doktorunun tavsiyesine uymalıdır. Çünkü doktorun talebi gebe kadının hastalığının ciddiyetine ve tedaviye olan cevabına göre değişkenlik gösterebilir.

İnsan ve hayvan deneylerine göre, hamilelikte D vitamini fazla alındığında hiperkalsemiye bağlı olarak fiziksel ve mental gerilik, doğuştan kalp ve göz rahatsızlıklarına sebep olabilir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bir miktar risedronatın süte geçtiğini göstermektedir.

Risedronat sodyum, emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

Vitamin D₃ ve metabolitleri, anne sütü ile atılmaktadır. Annesi tarafından emzirilen bebeklerde
www.ilac101.com

yüksek doza rastlanmamıştır. Ancak, doktor annesi tarafından emzirilen bebeklere ilave Vitamin D tedavisi uygulamayı düşündüğünde anneye verilen ilave Vitamin D dozunu göz önünde bulundurmalıdır.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Risedronat sodyum ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsan ve hayvanlarda yürütülen çalışmalara göre, hamilelikte kullanımda vitamin D doz aşımı, hiperkalsemi sebebi ile fiziksel ve mental yetersizlik ve doğuştan kalp ve göz rahatsızlıklarına sebep olur.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine 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) le tedavi edilen post menopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan (≥ 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 hastalıkları

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinde yayımlanmıştır. Kimlik no: 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

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 reaksiyonu)

Laboratuvar tetkikleri

Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri*

Laboratuvar bulguları

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

* 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 güvenlilik 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 yürütülen 2 yıllık bir çalışmada, tedavi ve plasebo gruplarında güvenlilik ve tolere edilebilirlik benzerdir. Advers deneyimler daha önceden kadınlarla gözlenenler ile uyumludur.

Risedronat sodyumun pazarlama sonrası kullanımında aşağıdaki ilave advers etkiler bildirilmiştir (sıklık bilinmemektedir).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik reaksiyon

Göz hastalıkları

İritis, üveit

Hepato-bilier hastalıkları

Ciddi karaciğer hastalıkları. Rapor edilmiş vakaların çoğunda hastalar aynı zamanda karaciğer hastalığına neden olduğu bilinen diğer ürünler ile tedavi edilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güncel elektronik imza tarihi ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1421422756R0832m04K0Zmk0ak10
Anıyoodem yaygın döküntü, ürtiker ve Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve lökositoklastik vaskülit'in izole bildirimleri gibi, bazıları şiddetli olmak üzere bullöz deri

reaksiyonlarını içeren aşırı duyarlılık ve deri reaksiyonları

Saç dökülmesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çene osteonekrozu

Atipik subtrokanterik ve diafizer femur kırıkları (bifosfonat sınıfı advers etki) (sıklık seyrek)

Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers etki; sıklık çok seyrek)

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

İstenmeyen etkiler, sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: 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

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsiüri

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

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.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

Vitamin D'nin akut ve kronik doz aşımı hiperkalsemiye neden olur. Hiperkalsemi belirtileri çok spesifik olmamakla birlikte erken döneminde bulantı, kusma, diyare ve sonrasında kabızlık, iştah kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, kas ve eklemlerde ağrı, kas güçsüzlüğü, aşırı susama, poliüri, böbrek taşı oluşumu, nefrokalsinoz, böbrek yetmezliği, yumuşak dokularda kalsifikasyon, EKG değişimleri, aritmi ve pankreatittir. Seyrek ve izole vakalarda hiperkalseminin ölümcül olabileceği raporlanmıştır.

Vitamin D intoksikasyonuna bağlı hiperkalseminin normalizasyonu birkaç hafta sürmektedir. Hiperkalsemi tedavisi için, takviyeler, diyet ilaçları ve güneş ışığından kaçınma da dahil olmak üzere daha fazla D vitamini alınmaması önerilmektedir. Düşük kalsiyum ya da kalsiyumsuz diyet de uygulanabilir.

Yeterli idrar söktürücü etkiyi sağlamak için rehidrasyon veya furosemid gibi diüretiklerle tedavi uygulanmalıdır. Kalsitonin ya da kortikosteroidler ile ek tedavi de uygulanabilir.

Metastatik kalsifikasyon tehlikesi sebebiyle, D hipervitaminozu hiperkalsemisini düşürmek için fosfat infüzyonu kullanılmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik yapısı ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar, bifosfonat kombinasyonları

ATC kodu: M05BB

Etki mekanizması:

Risedronat sodyum:

Risedronat sodyum kemikte hidroksiapatite bağlanan bir piridinil bifosfonattır ve osteoklastın neden olduğu kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır. Kemik döngüsü azalırken, osteoklast 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 arttırdığı gösterilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Risedronat sodyumun farmakodinamik ve klinik çalışmalarında 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 aylık kullanımda günde Risedronat Sodyum 35mg ve Risedronat Sodyum 5 mg alımında, kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerindeki azalma benzerdir.

Osteoporozlu erkeklerde yapılan bir çalışmada, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerindeki düşüşler en erken zaman noktası olan 3. ayda gözlenmiştir ve 24.ayda da gözlenmeye devam etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 sayısıyla artmaktadır.

Lomber spinal KMY'daki ortalama değişim yüzdesi üzerindeki etkilere dayalı olarak, haftada bir 35 mg risedronat sodyum (n=485) dozunun günde 5 mg risedronat sodyum (n=480) dozuna eşit olduğu postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan bir yıllık, 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 olmaya 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 kontrolü 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 riski 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 kemik mineral yoğunluğu (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 boynu kemik mineral yoğunluğu düşük olan

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli Elektronik İmza Aslı ile aynıdır. Dokümanın do-fulama R6du-121Ax2W56R635ZmxKak1UzmkXak10

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 boyu KMT T-skoru $\leq -2,5$ SS (NHANES III) olan ve başlangıçta en az bir vertebral kırığı bulunan hastaların alt gruplarında, 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 yaşa 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 boynu 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 (KMY) arttırmış 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 biyopsis 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 le ilişkili kırık insidansının azalmasıyla birlikte kemik kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığını göstermektedir.
- Hem risedronat sodyum kullanan hem de kontrol grubundan orta ve ciddi düzeyde gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastadan elde edilen endoskopi sonuçlarında, tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus ülseri ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

Erkeklerde Osteoporoz Tedavisi

Haftada bir kez alınan 35 mg risedronat sodyum 2 yıllık, çift- kör, plasebo kontrollü 284 hastalık (risedronat sodyum 35 mg n = 191) bir çalışmada osteoporozu bulunan erkeklerde (yaş aralığı 36-84) etkinlik göstermiştir. Bütün hastalara kalsiyum ve vitamin D idamesi yapılmıştır.

Risedronat sodyum tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay gibi erken bir sürede KMY'de artış gözlenmiştir. Haftada bir alınan 2 yıllık 35 mg risedronat sodyum tedavisinden sonra, lomber

Bu belge 3072 Sayılı Elektronik İmza Kanunuyla birlikte elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck/ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

omurga, femoral boyun, trokanter ve total kalçada plasebo grubuna oranla KMY'de artmalar gözlenmiştir. Bu çalışmada kırık kalçaya etkinlik bildirilmemiştir.

Risedronat sodyumun kemikler üzerindeki etkisi (kemik mineral yoğunluğunda (KMY) artış ve kemik döngüsü belirteçlerinde (KDB) azalma) kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Pediyatrik popülasyon

Yaşları 4 ila 16 arasında değişen ve hafif – orta düzeyde cam kemik hastalığı olan pediyatrik hastalarda risedronat sodyum etkinliği ve güvenliliği 3 yıllık bir çalışmada (rastgele, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, paralel gruplu bir yıllık çalışma, ardından 2 yıllık açık-etiketli tedavi ile devam etmiştir) incelenmiştir. Bu çalışmada, 10-30 kg arasındaki hastalar, günlük 2.5 mg risedronat alırken, 30 kg üzerindeki hastalar günlük 5 mg risedronat almışlardır.

Bir yıllık rasgele, çift-kör, plasebo kontrollü fazın tamamlanmasının ardından, plasebo grubuna kıyasla risedronat grubunda lomber spinal KMY’de istatistiksel olarak belirgin bir artış gözlenmiştir; ancak plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, risedronat grubunda en az 1 yeni morfometrik (x-ray ile tanımlanmış) vertebral kırık sayısında artış bulunmuştur. Bir yıllık çift kör dönemde, raporlanan klinik kırıklar risedronat grubunda %30.9 ve plasebo grubunda %49.0’dır.

Tüm hastaların risedronat aldığı açık etiketli periyotta (12.aydan 36.aya), başlangıçta plasebo verilen hastaların %65.3’ü ve başlangıçta risedronat verilen hastaların %52.9’unda klinik kırıklar raporlanmıştır. Özetle, sonuçlar, hafif ve orta düzeyde cam kemik hastalığı olan pediyatrik hastalarda risedronat sodyumun kullanımını desteklemektedir.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃)

Kolekalsiferol, deri altında güneş ışığı da dahil olmak üzere UV radyasyonu etkisi altında üretilir. Biyolojik olarak aktif formunda, Kolekalsiferol intestinal kalsiyum absorpsiyonunu, kalsiyumun osteoide kaynaşmasını ve kalsiyumun kemik dokusundan salınmasını sağlar. İnce bağırsakta, hızlı ve geciktirilmiş kalsiyum gerialımını kolaylaştırır. Fosfatın pasif ve aktif taşınması da sağlanır. Böbrekte, tubuler rezorpsiyonu artırarak kalsiyum ve fosfatın atılmasını engeller. Paratiroidlerde paratiroid hormonunun üretimi, kolekalsiferolün aktif formu tarafından doğrudan engellenir. Paratiroid hormonu salgısı, ayrıca biyolojik olarak aktif Kolekalsiferol etkisi altında ince bağırsakta kalsiyum geri alımının artışı ile engellenir.

Eliminasyon:

Kolekalsiferol ve Vitamin D’nin diğer formları feçes ve üre ile atılır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Risedronat sodyum:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ saat) ve incelenen doz aralığı www.ilac101.com

içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması 2,5 – 30 mg; çoklu doz çalışmaları günde 2,5-5 mg ve ayda ardarda iki gün alınan 50 mg doza kadar). Tabletın ortalama oral biyoyararlanımı %0,63'tür ve yiyeceklerle birlikte alındığında 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 dair hiçbir kanıt 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/dk. ve ortalama toplam klerens 122 ml/dk. 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. Absorbe olmamış risedronat sodyum, değişmemiş olarak dışkı ile atılır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla, kreatinin klerensi yaklaşık 30 ml/dk. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık %70 oranında azaldığı saptanmıştır.

Asetilsalisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

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

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

Kolekalsiferolün farmakokinetiği yaygın bir şekilde çalışılmıştır ve iyi bilinmektedir.

Emilim:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman, <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-tjck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvencü Elektronik İmza Sistemi ile oluşturulmuştur. Dokümanın do-
Besin kaynaklarından sağlanan kolekalsiferol, besinsel yağlar ve sütte asidi varlığında gastro-
intestinal kanalda hemen hemen tamamen absorbe olur. Kolekalsiferol, yağ hücrelerinde
www.ilac101.com

depolanır ve biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 50 gündür.

Dağılım:

Kolekalsiferol, mikrozomal hidroksilaz ile metabolize edilir, vitamin D3'ü oluşturmak için primer depolama olan 25-hidroksikolekalsiferol(25(OH)D3, kalsidiol)'u oluşturur. 25(OH)D3, karaciğerde ikinci bir hidroksilasyona uğrar ve predominant aktif metabolit 1,25-hidroksikolekalsiferol'u (1,25(OH)2D3, kalsitriol) oluşturur. Metabolitler, kanda spesifik bir α -globin'e bağlanmak için dolaşır.

Biyotransformasyon:

Tek oral doz kolekalsiferol alımından sonra, primer depolama formunun maksimum serum konsantrasyonuna yaklaşık 7 günde ulaşılır.

Eliminasyon:

25(OH)D3 daha sonra yavaşça kanda belirgin bir yarılanma ömrü ile 50 günde atılır. Kolekalsiferol ve metabolitleri temel olarak safra ve feces ile atılır.

Yüksek dozda Kolekalsiferol alımından sonra, 25(OH)D3 serum konsantrasyonları aylarca artabilir. Doz aşımının tetiklediği hiperkalsemi birkaç hafta sürebilir (Bkz. 4.9 Doz aşımı ve tedavisi)

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 fötüslerinin 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. Maternal toksisite daha yüksek dozların denenmesine engel olmuştur. Genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Kolekalsiferol (Vitamin D₃):

Kolekalsiferol, özellikleri iyi bilinen ve yaygın kullanılan bir maddedir ve klinik tedavilerde uzun süredir kullanılmaktadır. Kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi dışında insan için

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli Elektronik İmza ile ayırtılır. Doküman ID No: 1Z1AxZW56RG83ZmxXak1UZmxXak1U

7. RUHSAT SAHİBİ

Platin Kimya Mümesillik ve Dış Ticaret A. Ş.

Maslak Mahallesi Ahi Evran Caddesi Polaris Plaza Apt. No: 21/26 Sarıyer/İstanbul

Tel: 0 212 346 07 77

Faks: 0 212 346 07 78

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

04.12.2018-2018/671

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.04.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ