

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTONEL 75 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risedronat sodyum 75 mg (69.6 mg risedronik asite eşdeğer)

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir tarafında "RSN", diğer tarafında "75" mg baskısı olan oval, pembe renkli, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Postmenopozal osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde önerilen doz bir ayda ardışık iki gün alınan oral 75 mg'lık bir tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

İlk tablet her ay aynı gün, ikinci tablet ertesi gün alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar ACTONEL 75 mg'ı kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte almalıdır. ACTONEL 75 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler).

- ACTONEL 75 mg tableti almayı unutan hastalar, bir sonraki aynı dozuna 7 günden fazla

zaman var ise ertesi gün sabah ACTONEL 75 mg tableti almalıdır. Daha sonra hastalar bir ayda ardışık iki gün ACTONEL 75 mg tableti almaya devam etmelidir.

- Eğer bir sonraki ayın dozuna 7 günden az süre kalmış ise, hastalar normal aylık doz zamanına kadar beklemeli ve sonrasında hastalar ACTONEL 75 mg tableti iki gün süre ile almalıdır.
- Aynı haftada üç tablet alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Tablet bütün olarak yutulmalıdır, emilmemeli veya çiğnenmemelidir. Tabletın mideye ulaşmasına yardımcı olmak için ACTONEL 75 mg tablet dik pozisyonda ve bir bardak su (≥ 120 ml) ile alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diyetle alınan kalsiyum ve D vitamini yeterli değilse, kalsiyum ve D vitamini takviyesi 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. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 5.2. Farmakokinetik Özellikler). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda ACTONEL 35 mg'ın güvenliliği ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3.Kontrendikasyonlar

- 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, 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 ACTONEL 75 mg ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

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

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

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

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

ACTONEL 75 mg tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. ACTONEL 75 mg 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 bifosfonatlar alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Eşlik eden risk faktörleri (kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve kötü ağız hijyeni gibi) bulunan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce diş muayenesi ile uygun önleyici diş bakımı ve tedavisi düşünülmelidir.

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

değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak önemli etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı Faz III osteoporoz çalışmalarında asetil salisilik asit kullanım oranı % 33, nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı % 45 olarak bildirilmiştir. Postmenapozal kadınlarda ayda iki gün ardarda kullanılan 2 adet 75 mg tablet ile günlük 5 mg tabletin karşılaştırıldığı bir Faz III çalışmada, hastaların % 54,8'inde asetil salisilik asit/ NSAİİ kullanımı bildirilmiştir. NSAİİ ve aspirin kullanımından bağımsız olarak benzer orandaki hastalarda üst gastrointestinal sisteme ait advers olaylar gözlenmiştir.

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

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Risedronat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

ACTONEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi görülmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Osteoporozu olan ve 36 ay risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve 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 ($\geq 1/100$; $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: iritis*

Gastrointestinal bozukluklar

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

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

Seyrek: glossit, özofageal yapışıklık

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: kas iskelet ağrısı

Laboratuvar tetkikleri

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= 613) ve ayda 2 gün 75 mg risedronat sodyumu (n=616) karşılaştıran bir yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada genel güvenilirlik profilleri benzerdir. Aşağıdaki ilave advers olaylar araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olması mümkün ya da muhtemel advers olaylar olarak kabul edilmiştir (insidans 75 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür).

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Eroziv gastrit, kusma

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: Artralji, kemik ağrısı ve kol ve bacaklarda ağrı

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Ateş ve/veya grip benzeri hastalık gibi akut faz reaksiyonları (ilk dozun

uygulanmasından sonra 5 gün içinde)

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

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

Göz bozuklukları

İritis, üveit

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Çene osteonekrozu

Deri ve subkutan doku bozuklukları

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.

İmmün sistem bozuklukları

Anafilaktik reaksiyon

Hepatobiliyer bozukluklar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05 BA07

Etki mekanizması:

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

Farmakodinamik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik 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. 2 yıllık bir çalışmada kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerindeki (idrarda kollajen çapraz bağlı N telopeptit ve serum kemiğe özgü alkalın fosfataz) azalma 24 ay süreyle ayda 2 gün 75 mg tablet ve günde bir defa 5 mg risedronat sodyum tablet için benzerdir.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik:

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kütlesi, 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'daki ortalama değişim yüzdesi üzerindeki etkilere dayalı olarak ayda ardışık 2 gün 75 mg (n=524) dozun günlük 5 mg dozla (n=527) eşdeğer olduğu, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çift kör, çok merkezli çalışma ile gösterilmiştir. Her iki grupta 6, 12, 24 ayda ve sonlanım noktasında lomber spinal KMY'da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış yüzdeleri kaydedilmiştir.

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

• İki plasebo kontrollü çalışmaya (n=3661) başlangıçta vertebral kırıkları olan 85 yaşın altındaki postmenopozal kadınlar alınmıştır. Üç yıl süreyle günde 5 mg dozunda verilen risedronat sodyum yeni vertebral kırıkları riskini kontrol grubuna göre azaltmıştır. En az 2 veya en az 1 vertebra kırığı bulunan kadınlarda rölatif risk azalması sırasıyla % 49 ve % 41 olmuştur (yeni vertebral kırıklarının insidansı risedronat sodyum ile sırasıyla % 18.1 ve % 11.3 ve plasebo ile sırasıyla % 29.0 ve % 16.3 olmuştur). Tedavinin etkisi ilk yılın sonunda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta çok sayıda kırığı olan kadınlarda da yararlar gösterilmiştir. Günde 5 mg risedronat sodyum, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yıllık boy kılmasını 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 alınabilmüşlerdir. Risedronate sodyumun plaseboya kıyasla etkinliği, iki tedavi grubu (2.5 mg ve 5 mg) verileri ile havuz oluşturulduğunda anlamlı farka ulaşmıştır. Aşağıdaki sonuçlar yalnızca, osteoporozun güncel tanımlarına ve klinik uygulamalarla tanımlanan alt grupların *a-posteriori* analizine dayanmaktadır:

- Femur boynu KMY T-skoru ≤ -2.5 SS (NHANES III) olan ve başlangıçta en az bir vertebral kırığı bulunan hastaların alt grubunda, 3 yıl süreyle verilmiş olan risedronat sodyum kontrol grubuna göre kalça kırıklarının riskini % 46 azaltmıştır (kombine risedronat sodyum 2.5 ve 5 mg gruplarında kalça kırıklarının insidansı % 3.8, plasebo% 7.4);
- Veriler, çok yaşlı hastalarda (≥ 80 yaş) bundan daha sınırlı olan bir korunma gözlemlenebileceğini düşündürmektedir. Bu, artan yaşla birlikte kalça kırığı için iskelet dışı faktörlerin öneminin artmasına bağlı olabilir.

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

- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lumbar omurga, femur boynu, trokanter ve bilekte kemik mineral yoğunluğu (KMY) artırmış ve radius ortasında kemik yoğunluğunu korumuştur.
- Günde 5 mg dozda 3 yıllık risedronat sodyum tedavisinden sonra 1 yıllık izlemede kemik döngüsü hızında risedronat sodyumun baskılayıcı etkisi hızla geri dönmüştür.
- İki-üç 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 hastada elde edilen endoskopi bulguları

tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özafagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{max} \sim 1$ saat) ve incelenen doz aralığı içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması, 2.5 - 30 mg; çoklu doz çalışmaları günde 2.5 - 5 mg ve ayda ardarda iki gün alınan 75 mg doza kadar). Tabletten ortalama oral biyoyararlanımı % 0.63'tür ve yiyeceklerle birlikte alındığında azalmaktadır. Risedronat tabletten uygulanmasından 30 dakika veya 1 saat sonra sabah kahvaltısı yenildiğinde, dozdan sonra 4 saat ay kalındığındaki biyoyararlanım ile karşılaştırıldığında biyoyararlanım Sırasıyla %50 ve %30 azalmıştır. 75 mg tablet sert su ile yutulduğunda, yüksek kalsiyum içerikli su (sert su) veya yumuşak su ile karşılaştırıldığında biyoyararlanımın yaklaşık % 60 azaldığı gösterilmiştir. 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 içerisinde idrarla atılmış ve bir intravenöz dozun % 85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klerens 105 ml/dak ve ortalama toplam klerens 122 ml/dak olup, aradaki fark nütemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Renal klerens konsantrasyona bağımlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Hastalara ait karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18 den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Cinsiyet:

Oral uygulamanı takiben ACTONEL'in 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/dk. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık % 70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi yaklaşık < 30 mL/dk.) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk. olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

görünmemektedir.

Asetil salisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Mikrokristalize selüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Makrogol 400

Hiproloz

Makrogol 8000

Silikon dioksit

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içindeki şeffaf PVC/alüminyum blister içinde.

6 film tabletlik blister ambalajlarda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.

Levent- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/386

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ