

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİCAVİS 6 mg / 1000 mg / 880 IU efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Risedronat sodyum	6 mg (5,57 mg risedronik asite eşdeğer)
Kalsiyum karbonat	2500 mg (1000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer)
Vitamin D <sub>3</sub>	880 IU

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidrojen karbonat	304,238 mg
Sodyum sakkarin	20 mg
Sodyum siklamat	55 mg
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	233,376 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz ve kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji

Yetişkinler:

Önerilen doz günde bir kez bir efervesan tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her gün tekrarlanmalıdır.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Tablet her gün aynı saatte alınmalıdır. Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan (ör. kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum) etkilenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5.) bu nedenle yeterli emilim sağlanması için hastalar RİCAVİS tableti kahvaltıdan önce; ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte almalıdır. RİCAVİS sadece su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

RİCAVİS tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir RİCAVİS tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün alınmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

Efervesan tablet bir bardak suda (150 mL) eritilerek bekletmeden içilmelidir.

Tabletin mideye ulaşmasına yardımcı olmak için RİCAVİS tablet dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Yiyecekler, risedronat sodyumun emilimini bozar, bu nedenle, yeterince emilebilmesi için hastaların RİCAVİS'i aşağıdaki şekillerde almaları gerekmektedir:

- Günün ilk yemeğinden ya da ilk içeceğinden (su dışında) en az 30 dakika önce,
- Gün içinde yiyecek, içecekler (su dışında) veya tıbbi bir ürün alınmadan 2 saat önce veya alındıktan 2 saat sonra; gece ise yatmadan en az 30 dakika önce.

Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemiştir. Sürekli tedavinin gerekliliği özellikle 5 yıl 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. Risedronat sodyumun şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dak.'dan düşük) kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RİCAVİS doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

**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 yaşlı hastalarda da gösterilmiştir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Risedronat sodyum, kalsiyum, vitamin D<sub>3</sub> veya RİCAVİS'in içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlık,

- Hipokalsemi,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dak),
- Gebelik veya laktasyon
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olan hastalık ve koşullarda (Örn. myeloma, kemik metastazları, primer hiperparatiroidizm),
- Nefrokalsinozis, nefrolityazis,
- D vitamini hipervitaminozu,
- Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında,
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin eşlik ettiği uzun süreli immobilizasyon hastalarında 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 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.

Tek başına kırık için yüksek yaş veya klinik risk faktörleri, bir bifosfonat ile osteoporoz tedavisinin başlatılmasının nedenleri değildir.

Magnezyum, demir ve alüminyum içeren ilaçlar, yiyecek ve içecekler (su haricinde), risedronat sodyumun emilimini etkileyebileceğinden beraber alınmamalıdır. Hastaların risedronat sodyumun kanıtlanmış faydalarını görebilmeleri için risedronat sodyumu günün ilk yiyecek ya da içeceğinden en az 30 dakika önce ya da günün herhangi bir saatinde alınan yiyecek ya da içecekten en az iki saat ara ile almaları gerekmektedir.

Osteoporoz tedavisinde bisfosfonatların etkililiği düşük kemik mineral yoğunluğu (kalça veya lomber omurgada BMD T skoru < -2,5 SD) ve/veya önceden kırık olması ile ilişkilidir. İleri yaş veya tek başına kırık için klinik risk faktörlerinin varlığı, bifosfonatlarla tedaviye başlama nedeni değildir.

80 yaş ve üzeri yaşlı kadınlarda risedronat sodyum dahil bifosfonatların etkililiğini destekleyen kanıtlar sınırlıdır.

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.
- Tabletın 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 uyarmalıdır. Hastalara, disfaji, yutma sırasında ağrı, retrosternal ağrı veya yeni/kötüleşen mide yanması gibi özofagus tahrişi semptomları gelişirse, gecikmeden doktora başvurmaları talimatı verilmelidir.

RİCAVİS tedavisine başlamadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. RİCAVİS tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizması bozuklukları da (paratiroid disfonksiyonu, D hipovitaminozu gibi) tedavi edilmelidir.

Primer olarak intravenöz yoldan uygulanmış bifosfonatlar dahil kanser tedavisi alan hastalarda, genel olarak diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomiyelit 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 kötüleştirebilir. 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.

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-süreli tedavi alanlar olmak üzere bifosfonat tedavisi ile atipik subtrokanterik ve diyafiz femoral fraktürler bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik fraktürler femur boyunca lesser trokanter'in altından suprakondiler flare'in üzerine kadar her bölgede oluşabilir. Bu fraktürler minimal travma ile veya travma olmaksızın oluşabilir ve bazı hastalarda uyluk ya da kasık ağrısı deneyimleyen hastalarda bir tamamlanmış femoral fraktür

göstermeden haftalar aylar önce sıklıkla stres fraktürlerin görüntüleme özellikleri ile ilişkilidir. Fraktürler genellikle bilateraldir; bu nedenle uzun-sürelili 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.

Böbrek taşı ve hiperkalsiüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu en fazla mide asit salgısının olmadığı hastalarda görülmektedir; fakat bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir. Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesini takip etmek amacıyla protein seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Hiperkalsemi veya böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda, idrar kalsiyum atılımı 300 mg / 24 saati (7,5 mmol / 24 saat) aşarsa, doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir. Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür. Kardiyak glikozidler ve tiazid sınıfı diüretik kullanan hastalarda hiperkalsemi eşlik edebileceğinden serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

Vitamin D kaynaklı yumuşak doku kalsifikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

Kalsiyum/Vitamin D<sub>3</sub>, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

D vitamini içeren diğer tıbbi ürünler reçete edilirken RİCAVİS tabletlerdeki D vitamini içeriği (880 IU) dikkate alınmalıdır. Ek dozlarda kalsiyum veya D vitamini yakın tıbbi gözetim altında alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, serum kalsiyum düzeylerini ve idrar kalsiyum atılımını sık sık izlemek gereklidir.

Tetrasiklinlerle veya kinolonlarla birlikte alınması genellikle önerilmez veya dikkatle alınması gerekir.

Her bir efervesan tablet 3,99 mmol (91,8 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 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 antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı % 45 olarak bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda haftada doz ile Faz III çalışmasında asetil salisilik asit veya NSAİ kullanımını hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında bildirilmiştir. Risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda düzenli asetilsalisilik asit veya NSAİ kullanıldığında (haftada 3 veya daha fazla gün) üst gastrointestinal advers olay insidansı kontrol hastalarinkine benzerdir.
- Uygun görüldüğünde risedronat sodyum östrojen destek tedavisi ile eş zamanlı olarak kullanılabilir.
- Kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum ile eşzamanlı kullanımı risedronat sodyumun emilimini etkileyecektir (Bkz. Bölüm 4.4.).
- Risedronat sodyum sistemik olarak metabolize olmaz, sitokrom P450 enzimlerini indüklemeyebilir ve düşük oranda proteinlere bağlanır.
- Yüksek dozlarda kalsiyumun tiazid diüretikleri ile birlikte kullanımı hiperkalsemi riskini artırabilir.
- Vitamin D'nin, diğer D vitaminleri veya analogları ile birlikte kullanımı toksisite potansiyelini artırabilir.
- RİCAVİS ile birlikte kullanıldıklarında, tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin, bifosfonatların emilimi ve etkililikleri azalabilir.
- Tetrasiklinler RİCAVİS alınmadan en az 2 saat önce veya alındıktan 4 ila 6 saat sonra alınmalıdır.
- Sodyum florür veya bifosfonat kullanımından ise en az 3 saat önce alınmalıdır.
- Kinolon antibiyotikler ise RİCAVİS alınmadan en az 2 saat önce veya alındıktan 6 saat sonra alınmalıdır.
- RİCAVİS ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.
- Kalsiyum tuzları T4 emilimini azaltabilir. Levotroksin içeren ilaçların kalsiyum ile birlikte alındığında emilimi bozulduğundan, iki ilacın en az 2 saat ara verilerek alınması gerekmektedir.
- RİCAVİS ile diğer ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.
- Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozidlere karşı duyarlılık dolayısıyla kalp ritmi bozuklukları riski artabilir. Bu hastalarda EKG, kan ve idrardaki kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.
- Kalsiyum içeren preparatlar kalsiyum kanallarını doyurarak verapamil gibi kalsiyum kanal blokörlerinin etkililiğini azaltabilir.
- Plazma konsantrasyonunu etkileyebileceği için kalsiyum içeren ilaçlar ve besinler ile birlikte kullanılmamalıdır.

- Oksalik asit (ıspanakta ve ravent adlı bitkide mevcuttur) ve fitik asit (tahıllarda mevcuttur), kalsiyum iyonlarıyla çözünme bileşikler meydana getirerek kalsiyum emilimini inhibe edebilir. Hasta oksalik asit ve fitik asit bakımından zengin besinler yemesini izleyen 2 saat içerisinde kalsiyum ürünleri almamalıdır.
- Atenolol gibi beta blokörlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokörlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.
- RİCAVİS çinkonun emilimini azaltabilir.
- RİCAVİS, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.
- Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.
- Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini ve kalsiyum absorpsiyonunu azaltabilir.
- Kolestiramin gibi iyon değiştirici reçineler veya parafin yağı gibi laksatiflerle eş zamanlı tedavi, vitamin D'nin gastrointestinal absorpsiyonunu azaltabilir. Bu nedenle bu ilaçların alımları arasında mümkün olduğunca uzun bir zaman aralığı bulunması önerilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda risedronat sodyumun yeterli ve iyi kontrollü çalışması yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların RİCAVİS alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir.

Kalsiyum için veri yoktur.

Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D<sub>3</sub> düzeyinin arttığı gözlenmiştir.

### **Gebelik dönemi**

İyi yönetilmiş epidemiyolojik çalışmalar kalsiyum karbonatın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir; ancak hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar risedronat sodyumun üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Risedronatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Yüksek doz D vitamininin teratojenik etkili olabileceği hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Ek olarak, uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravalyüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden aşırı dozda D vitamini ve kalsiyum alımından kaçınılmalıdır.

Günlük kalsiyum dozu 1500 mg'ı, Vitamin D<sub>3</sub> düzeyi ise 600 I.U.'yi geçmemelidir.

RİCAVİS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Kalsiyum ve Vitamin D<sub>3</sub> anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Bebeğe ek vitamin D takviyesi yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır.

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde risedronat ile yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Vitamin D<sub>3</sub> ile yapılan çalışmalar üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmadığını belirtmiştir.

Kalsiyum ile ilgili veri rapor edilmemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **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=5.020) veya plasebo (n=5.048) 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):

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hipofosfatemi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: İritis\*

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

Seyrek: Glossit, özofageal yapışıklık, kabızlık, flatülans, bulantı, karın ağrısı, ishal

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas iskelet ağrısı

### **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 mg) 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 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 grubunda 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 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)

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

Ayrıca kalsiyum-vitamin D<sub>3</sub> 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 veya süt verilmelidir. Önemli miktardaki doz aşımı olgularında emilmemiş risedronat sodyumun uzaklaştırılması için mide lavajı yapılması düşünülebilir.

### Kalsiyum ve Vitamin D<sub>3</sub>

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

Belirtiler: Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi >12 mg/dL'ye (>3 mmol/L) kadar çıkınca duygusallıkta artış, konfüzyon, deliryum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de QTc aralığının kısalmış olduğu görülür ve kardiyak aritmi meydana gelebilir. 18 mg/dL'ye (4,5 mmol/L) kadar ulaşan hiperkalsemik şok, renal yetmezlik ve ölüme sebep olabilir. Kalıcı olarak yüksek kalsiyum seviyeleri, geri dönüşümsüz böbrek hasarına ve yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açabilir.

Tedavi: Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir; orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda İ.V izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya İ.V fosfat uygulanır. Tiyazid diüretikler, lityum, A vitamini, D vitamini ve kardiyak glikozitlerle tedavi de kesilmelidir. Serum elektrolitleri, renal fonksiyonlar ve diürez izlenmelidir.

D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir.

Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlanabilir.

Kardiyak aritmiler, kardiyak monitorizasyon eşliğinde düşük dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar (Risedronat Sodyum) ve Mineral Destekleri

ATC kodu: M05BB04

Risedronat sodyum:

Etki mekanizması:

Risedronat sodyum kemikte hidroksiapatite bağlanan bir piridinil bifosfonattır ve osteoklastın neden olduğu kemik rezorbsiyonunu 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 kütlesini 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 gözlendiğinde devam etmiştir.

Klinik etkililik 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'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 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  $\geq 80$  yaşındaki kadınlar çalışmaya alınabilmişlerdir. Risedronat sodyumun plaseboya kıyasla etkililiği, 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  $\leq -2,5$  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 ( $\geq 80$  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 lumbar omurga, femur boynu, trokanter ve bilekte kemik mineral yoğunluğunu artırmış ve radius ortasında kemik yoğunluğunu korumuştur.
- Günde 5 mg dozda 3 yıllık risedronat sodyum tedavisinden sonra 1 yıllık izlemede kemik döngüsü hızında risedronat sodyumun baskılayıcı etkisi hızla geri dönmüştür.
- İki–üç yıl boyunca günde 5 mg dozda risedronat sodyum tedavisi gören postmenopozal kadınlardan alınan kemik biyopsi örnekleri beklendiği gibi kemik döngüsünde orta derecede azalmayı göstermiştir. Risedronat sodyum tedavisi sırasında oluşan kemik, normal lamellar yapıda ve mineralizasyonunda olmuştur. Bu veriler osteoporozlu kadınlarda vertebral bölgede osteoporoz ile ilişkili kırık insidansının azalmasıyla birlikte kemik kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığını göstermektedir.
- Hem risedronat sodyum kullanan grup hem de kontrol grubundan orta derecede ve ciddi gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastada elde edilen endoskopi bulguları tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

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 periyod süresince klinik fraktür bildiren hastaların yüzdesi risedronat grubunda %30,9, plasebo grubunda %49 olmuştur. Açık etiketli periyot süresince tüm hastalar risedronat aldığı (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:

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan mineral olup kemik, diş, sinir, kas, kalp kası fonksiyonlarında ve kanda pıhtılaşma mekanizması üzerinde önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının düzenli işlevi için gerekli bir esansiyel mineraldir. Plazmada kalsiyum 8,5 – 10,4 mg/dL arasında bulunmaktadır. Albumin başta olmak üzere, serumdaki konsantrasyonun %45'i plazma proteinlerine bağlanır. Serumdaki konsantrasyonun %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonik tamponlarla kompleks oluşturur. Oral yoldan kalsiyum alınması, kalsiyum eksikliğinde iskeletin yeniden mineralizasyonunu sağlar.

Vitamin D<sub>3</sub>:

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferoldür (D<sub>2</sub> vitamini). Bu madde bir ön vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferole (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidrosillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D<sub>3</sub> vitamini). Bu madde dışarıdan alınamaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5 $\alpha$ -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün cildin güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20-50 pg/mL kadardır; vitamin D'den

oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde, bağırsaktan kalsiyum emilimini artıran etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferolden gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol, kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin toplam kalsiyotropik etkililiğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5-2 gün geçmesi gerekir.

Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D<sub>3</sub> vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D<sub>3</sub> vitamini, olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve kas kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümleri, çoğunlukla D<sub>3</sub> vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

Sağlıklı bireylerin 'günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar' ve 'günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)' aşağıdaki gibidir:

	1-3 Yaş	4-8 Yaş	Erişkin Kadın	Erişkin Erkek	Gebelik Dönemi	Emzirme Dönemi
Kalsiyum (mg)	500 2500*	800 2500*	1000- 1300 2500*	1000- 1300 2500*	1000- 1300 2500*	1000- 1300 2500*
D Vitamini (IU)	200 2000*	200 2000*	200-600 2000*	200 2000*	200 2000*	200 2000*

\* Üst Limit

## 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).

Tabletin 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 ilişkin kanıtlar yoktur

#### Eliminasyon:

Emilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarda atılmış ve bir intravenöz dozun % 85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klirens 105 mL/dak. ve ortalama toplam klirens 122 mL/dak. olup, aradaki fark muhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klirensle ilgilidir. Renal klirens, konsantrasyona bağımlı değildir ve renal klirens ile kreatinin klirensi 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 uygulananı 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, risedronatın 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 klirensi yaklaşık 30 mL/dak olan hastalarda; risedronatın renal klirensinin yaklaşık %70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi yaklaşık <30 mL/dak) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klirensi  $\geq 30$  mL/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.



### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda risedronatın etkililiği ve güvenliğini 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 çözülmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artır. 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. Toplam kan-kalsiyum içeriğinin yaklaşık % 50'si fizyolojik olarak aktif iyonize formdadır ve yaklaşık % 5'i sitrat, fosfat veya başka anyonlara kompleks haline gelir. Geri kalan % 45'lik kısım, esas olarak albümin olan proteinlere bağlanır.

#### 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 D<sub>3</sub>

### Emilim:

D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (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)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücutta D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin güneşe fazla maruz kalması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desiduada, cilt ve granüloamatöz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkililiğinin ana düzenleyicisi Paratiroid hormon (PTH) ve enzimin substratı olan 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'dür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar.

Ayrıca, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> enterohepatik dolaşıma girerler.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Normal bireylerde, vitamin D çok yüksek dozlara kadar lineer bir emilim gösterir. Ancak endojen vitamin D miktarı, emilim bozuklukları, gıda alımı ve genetik durum vitamin D emilimini etkiler.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (İnek sütü kaynaklı)

Malik asit

Povidon K-25

Poliyeten glikol 6000

Portakal aroması

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum siklamat

Sodyum sakkarin

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3. Raf mr**

24 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içeriği**

28 (2x14) adet efervesan tabletler, plastik tp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

## **6.6. Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Nuvomed İlaç San. Tic. A.ř.

Esenler / İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 481 61 11

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

238/3

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 30.04.2018

## **10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ**