

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSEPLUS D3 35 mg/5600 IU efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risedronat sodyum 35 mg

Vitamin D₃ 5600 IU

Yardımcı maddeler:

Sodyum karbonat 230 mg

Sodyum hidrojen karbonat 678.17 mg

Sorbitol (E 420) 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen RİSEPLUS D3 dozu, haftada bir kez bir efervesan tablettir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler risedronat sodyumun emilimini bozar. Bu nedenle, yeterince emilebilmesi için hastaların risedronat sodyumu aşağıdaki şekillerde almaları gerekmektedir:

- Günün ilk yemeğinden ya da ilk içeceğinden (su dışında) en az 30 dakika önce,

- Günün herhangi bir saatinde alınan yiyecek ya da içeceklerden en az 2 saat ara ile veya yatmadan en az 30 dakika önce.

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

RİSEPLUS D3'ün mideye geçişini kolaylaştırılmak için ayakta alınmalı ve 30 dakika süresince yatılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Risedronat sodyumun hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. RİSEPLUS D3'ün 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:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz yaş altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

RİSEPLUS D3'ün biyoyararlanımı, dağılım ve eliminasyonu gençlerde ve yaşlılarda (60 yaş üzeri vakalar) benzerdir. Doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

RİSEPLUS D3,

- Risedronat sodyum'a, vitamin D3'e veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
 - Hipokalsemi durumunda,
 - Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) olan hastalarda,
 - Hipervitaminöz D durumlarında,
 - Gebelik ve laktasyon döneminde,
- Özofagus darlığı ve akalazya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riski artabilmektedir. Bu nedenle Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır.

Risedronat sodyum tedavisine başlanmadan önce, hipokalsemi ve diğer kemik ve mineral metabolizma bozuklukları tedavi edilmelidir.

Tüm hastalarda, ancak özellikle kemik yıkımı belirgin olarak artmış paget hastalığı olan kişilerde yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dak) olan hastalar için risedronat sodyum kullanımı önerilmez.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimi ile etkileşir ve RİSEPLUS D3 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). 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.

Risedronat sodyum dahil bifosfonatların çok yaşlı kadınlarda (80 yaş üzeri) etkinliğini destekleyen veri sınırlıdır.

Böbrek yetmezliğinde idrarda kalsiyum atılımı azaldığından, bu hastalarda RİSEPLUS D3 dikkatli kullanılmalı ve ilacın kalsiyum ve fosfat dengesine etkisi izlenmelidir.

Bifosfonatların bir kısmı, özofajite ve özofagus ülserine neden olmaktadır. Bu nedenle, hastaların doz uygulama talimatlarına (Bkz. Kullanım Şekli ve Dozu) dikkat etmeleri gerekmektedir. Geçmişinde darlık veya akalazyaya gibi özofagus geçiş ve boşaltımını engelleyen özofagus hastalıkları olanlar veya ilaç alımından sonraki en az 30 dakika boyunca, dik durumda durmaları mümkün olmayan hastalarda, risedronat dikkatli kullanılmalıdır; 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalara verilmemelidir. İlaç alımından sonraki 30 dakika boyunca yatılmamalıdır.

Esas olarak intravenöz yoldan uygulanan bifosfonatları içeren tedavi rejimleri almakta olan kanser hastalarında, genellikle diş çekilmesi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile bağıntılı çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğunun aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroidler de aldığı saptanmıştır. Çene osteonekrozu, oral bifosfonatlar almakta olan hastalarda da bildirilmiştir.

Birlikte bulunan risk faktörleri (örn. kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, düşük nitelikli oral hijyen) olan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce, uygun koruyucu diş hekimliği ile bir diş muayenesi yapılması düşünülmelidir.

Tedavi sırasında, bu hastalar mümkünse invazif dental girişimlerden kaçınılmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, dental cerrahi bu durumu alevlendirebilir. Dental girişim gerektiren hastalar için, bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azaltıp azaltmadığını düşündüren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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.

Tedaviyi yürüten hekim klinik yargısı ile her bir hastanın bireysel yarar/risk değerlendirmesine dayanan tedavi planını yönlendirmelidir.

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

Bu tıbbi ürünün her dozunda 12.53 mmol (288.115 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Her bir RİSEPLUS D3efervesan tablet 30 mg sorbitol ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum

Risedronat sodyum ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak anlamlı etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı Faz III osteoporoz çalışmalarında asetil salisilik asit kullanım oranı %33, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı %45 olarak bildirilmiştir.

Risedronat sodyumun postmenopozal kadınlara haftada bir gün uygulanarak yürütülen faz III çalışmasında, asetilsalisilik asit veya NSAİİ kullanımını sırasıyla %57 ve %40 olarak bildirilmiştir. Düzenli asetil salisilik asit veya NSAİİ kullanan (haftada 3 veya daha fazla gün)

hastalar arasında üst gastrointestinal yan etki insidansı risedronat sodyum alan grupta ve kontrol grubu arasında benzer bulunmuştur.

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

Polivalan katyon 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 proteinlere düşük oranda bağlanır.

H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri:

H₂ reseptör blokörleri ve/veya proton pompa inhibitörleri kullanan hastalarla yapılan faz III çalışmalarında risedronat sodyum alan hastalarla plasebo alan hastalar arasında üst gastrointestinal sistemde yan etki oluşumunun benzer olduğu gözlenmiştir.

Kolekalsiferol (Vitamin D3)

Olestra, mineral yağlar, orlistat, kolestiramin, kolestipol vitamin D emilimini azaltır.

Antikonvülsanlar, simetidin, tiazidler vitamin D katabolizmasını artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

RİSEPLUS D3 pediyatrik popülasyonda endike olmadığından herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RİSEPLUS D3'ün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların RİSEPLUS D3 alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer RİSEPLUS D3'ün anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa RİSEPLUS D3 hamilelik sırasında kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

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

RİSEPLUS D3 gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Vitamin D3 anne sütü ile atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RİSEPLUS D3 tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RİSEPLUS D3 tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesinde klinik kullanıma yakın dozlarda fetüslerin sternum ve/veya kafataslarında osifikasyon değişiklikleri ve hipokalsemi gözlenmiştir. Farelerde 3.2 mg/kg/gün, tavşanlarda ise 10 mg/kg/gün dozlarında teratojenite görülmemiştir. Daha yüksek dozlar maternal toksisite nedeniyle denenmemiştir. Vitamin D'nin yüksek dozları ile yapılan hayvan çalışmaları, hiperkalsemi ve üreme toksisitesi göstermiştir.

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.

36 ay boyunca risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen osteoporozlu postmenopozal kadınlarla yapılan faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünölen advers olaylar aşağıda 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).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjunktivit

Yaygın olmayan: İritis*

Seyrek: Sklerit, episklerit

Gastrointestinal hastalıkları

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

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

Seyrek: Glossit, özofageal yapışıklık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas iskelet ağrısı

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= 480) ve haftada 35 mg risedronat sodyumu (n=485) 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 bildirilmiştir (insidans 35 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): gastrointestinal rahatsızlık (%1.6 vs %1.0) ve ağrı (%1.2 vs %0.8).

Osteoporozlu erkeklerdeki 2 yıllık çalışmada, toplam güvenlik ve tolere edilebilirlik tedavi ve plasebo gruplarında benzerdir. Bir önceki çalışmada kadınlarda gözlenen advers olaylar geçerlidir.

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 hastalıkları

İritis, üveit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çene osteonekrozu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Anjiyoödem, yaygın döküntü, ürtiker ve büllöz deri reaksiyonları dahil aşırı duyarlılık ve deri reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz izole raporları dahil olmak üzere bazıları şiddetlidir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik reaksiyon

Hepatobilier hastalıklar

Bildirilen vakaların çoğunda hastalar aynı zamanda karaciğer bozukluklarına yol açtığı bilinen diğer ilaçlarla da tedavi edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı durumunda uygulanacak tedavi ile ilgili spesifik bilgi yoktur.

Risedronat sodyumun önemli miktarda doz aşımını takiben hastaların serum kalsiyum düzeylerinde azalma beklenebilir. Bu hastaların bir kısmında da hipokalsemi belirti ve semptomları görülebilir. Risedronatın bağlanması ve absorpsiyonunun azaltılması için magnezyum, kalsiyum ya da alüminyum içeren antasitler ya da süt verilmelidir. Önemli miktarda doz aşımı olduğunda, absorbe edilmeyen ilacın vücuttan uzaklaştırılabilmesi için gastrik lavaj uygulanması düşünülebilir.

Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve mide bozukluğu, mide yanması, özofajit, gastrit ya da ülser gibi üst gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Özofajial iritasyon riskinden dolayı kusmaya teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

Kolekalsiferolün ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D ve bu hastalığın yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05B

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.

Kolekalsiferol (D3 vitamini)

Kolekalsiferol D vitamininin vücutta doğal olarak sentezlenen formudur. Deride bulunan 7-dehidrokolesterol, ultraviyole ışınların etkisiyle D3 vitamini dönüşür. Bu olay, enzimatik olmayan izomerizasyon ile D3 vitamini oluşumuna kadar devam eder.

Yeterli oranda güneş ışığına maruz kalınmadığında, D3 vitamini alınması gereklidir, esansiyel bir besindir. Deri ve besinler yoluyla temin edilen D3 vitamini, karaciğerde etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (kalsitriol) dönüştürülür. 1,25-dihidroksikolekalsiferol serum kalsiyumunu, böbrekten kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu düzenlediği gibi, hem kalsiyum hem de fosfatın bağırsak absorpsiyonunu artırır. D vitamini normal kemik oluşumu için gereklidir. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, irritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve adele kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D vitamini eksikliğinden dolayı olabilir. Daha ileri eksiklik vakalarında sekonder hiperparatiroidizm, hipofosfatemi, proksimal adele zayıflaması ve osteomalazi, osteoporozlu kişilerde düşme ve kırıkların artması riski meydana gelir. Bu, vitamin D3'ün kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir öneme sahiptir.

Farmakodinamik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat osteoklastlara karşı güçlü bir inhibitör ve anti-rezortif aktivite göstermiş, doza bağlı olarak kemik kütlesi ve biyokimyasal iskelet dayanıklılığında artışa neden olmuştur. Farmakodinamik ve klinik çalışmalar sırasında kemik yapım-yıkım hızının biyokimyasal belirteçleri ölçülerek risedronatın aktivitesi doğrulanmıştır. Bir ay içinde

kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinde azalmalar gözlenmiş ve 3-6 ay içinde maksimum düzeye ulaşılmıştır. Çalışmaların 12. ayında haftada bir 35 mg veya günde bir kez 5 mg verilenlerde kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinde görülen azalmalar eşdeğer düzeyde bulunmuştur.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi

Düşük kemik kitlesi, erken menoz, sigara kullanım öyküsü ve ailevi osteoporoz öyküsü gibi bir dizi risk faktörü postmenopozal osteoporozla ilişkilendirilmektedir. Osteoporoz klinik açıdan kırıklarla sonlanır. Kırık riski risk faktörlerinin sayısı ile birlikte artmaktadır.

Osteoporozlu kadınlarda yapılan bir yıllık, çift-kör, çok merkezli çalışmada hastaların bel omurlarının kemik mineral yoğunluklarındaki (KMY) ortalama değişiklik araştırılmıştır. Çalışma sonucunda KMY değişiklikleri açısından haftada bir kullanılan 35 mg risedronatın (n=485) günde 5 mg risedronata (n=480) eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Kırıkları olan veya olmayan erken ve geç postmenopozal dönemde günde bir kez risedronat verilen kadınlarda yapılan klinik çalışmalarda risedronatın kalça ve/veya vertebra kırıkları riski üzerine etkileri incelenmiştir. Günlük 2.5 mg ve 5 mg dozda risedronat kullanan gruplar ve kontrol grupları dahil tüm gruplarda, mineral değerleri incelenmiş ve kalsiyum ve D vitamini başlangıç değerleri düşük olanların tedavisine kalsiyum ve D vitamini eklenmiştir. Yeni vertebral ve kalça kırıklarının mutlak ve relatif riski, ilk olaya kadar geçen zaman analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

- İki plasebo kontrollü çalışmaya başlangıçta vertebral kırıkları olan 85 yaşın altındaki postmenopozal kadınlar alınmıştır (n=3661). Üç yıl süreyle günde 5 mg dozunda verilen risedronat sodyum kontrol grubuna göre yeni vertebral kırıklarının riskini azaltmıştır. En az 2 veya 1 vertebral kırığı bulunan kadınlarda relatif risk azalması sırasıyla %49 ve %41 olmuştur (yeni vertebral kırıklarının insidansı risedronat sodyum ile %18.1 ve %11.3 ve plasebo ile %29.0 ve %16.3 olmuştur). Tedavi 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 faktör bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kalça kırığı

için en az bir iskelet dışı risk faktörü bulunan veya femur boynunda kemik mineral yoğunluğu düşük olan ≥ 80 yaşındaki kadınlar çalışmaya alınabilmişlerdir. Risedronat sodyumun plaseboya kıyasla etkinliği, iki tedavi grubu (2.5 mg ve 5 mg) verileri ile havuz oluşturulduğunda anlamlı farka ulaşmıştır.

Aşağıdaki sonuçlar yalnızca, osteoporozun güncel tanımlarına ve klinik uygulamalarla tanımlanan alt grupların 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 daha yaşlılarda (≥ 80 yaş) bundan daha sınırlı olan bir korunma gözlemlenebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, 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, vertebral kırığı olan ve olmayan düşük femur boynu KMY'si 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 yoğunluğunu (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 doğrulamıştır. Risedronat sodyum tedavisi sırasında oluşan kemik normal lamellar yapıda ve mineralizasyonda 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 gruptan hem de kontrol grubundan orta derecede ve ciddi gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastadan elde edilen endoskopik bulgular tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus ülseri kanıtı göstermemiştir. Buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

- Postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda kahvaltı öncesi veya günün diğer saatlerinde alınan risedronat sodyum dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, kahvaltıdan önce alınan risedronat sodyum dozu ile lomber vertebra KMY'de istatistiki olarak daha yüksek artış gözlenmiştir.

Osteopenik postmenopozal kadınlarda, 12 ve 24. aylarda KMY artışında risedronat sodyum plaseboya üstün gelmiştir.

Erkeklerde Osteoporozun Tedavisi

Osteoporozlu erkeklerde, risedronat sodyumun 35 mg haftalık dozunun etkinlik çalışması yapılmıştır (2 yıl süreli, yaş ortalaması 36 olan 284 hastada, çift kör-plasebo kontrollü çalışma (risedronat sodyum 35 mg, n= 191)). Ek olarak kalsiyum ve vitamin D alınmıştır. Risedronat sodyum tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay içerisinde KMY'de artış gözlemlenmiştir. Haftalık olarak 35 mg risedronat sodyum kullanımıyla, 2 yıllık tedavide hastalarda bel omuru, femoral trokanter ve total kalça KMY ortalamasında plaseboya oranla artış gözlenmiştir. Kırık önleyici etkinlik bu çalışmada araştırılmamıştır.

Risedronat sodyumun kemik etkinliği erkek ve kadınlarda aynıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

RİSEPLUS D3 risedronat sodyum ve kolekalsiferol (Vitamin D3) içerir.

Risedronat sodyum

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben risedronatın emilimi nispeten hızlıdır (t_{maks}~1 saat) ve incelenen doz aralığı içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması, 2,5-30 mg; çoklu doz çalışmasında günde 2,5 -5 mg ve haftalık 50 mg'a kadar). Ortalama biyoyararlanımı %0.63'dür ve yiyeceklerle birlikte uygulandığında biyoyararlanımı azalmaktadır. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Dağılım:

Dağılımın ortalama kararlı durum hacmi insanlarda 6.3 L/kg'dır. İlaç plazma proteinlerine yaklaşık %24 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Risedronatın sistemik metabolizmasına ilişkin kanıtlar yoktur.

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarla atılmış ve intravenöz olarak uygulanan dozun %85'i 28 günde idrarda geri kazanılmıştır. Ortalama böbrek klerensi 105 mL/dakika ve ortalama toplam klerens 122 mL/dakika'dır. Böbrek klerensi konsantrasyona bağlı değildir ve böbrek klerensi ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Absorbe edilmeyen ilaç feçesle değişmeden atılır. Risedronat absorbe edildiğinde serum konsantrasyon-zaman profili çok fazlıdır. Başlangıç yarılanma ömrü 1.5 saat civarındadır ve terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Risedronatın emilimi doğrusal değildir. Çalışılan doz aralığında (tek doz çalışmada: 2,5-3,0 mg; çoklu dozlu çalışmalarda günde 2,5-5 mg ve haftada 50 mg'lık doza kadar) emilim oranı dozlardan bağımsızdır.

Kolekalsiferol

Emilim:

Bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir yemekten iki saat önce alındığında serum-konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA_{0-120saat}) D₃ vitamini için 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D₃ vitamininin maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) 5.9 ng/mL olmuş ve maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12 saatte (tmaks) ulaşmıştır. RİSEPLUS D₃ içindeki 2800 IU D₃ vitamininin biyoyararlanımı D₃ vitamininin tek başına verildiği zamanki ile benzerdir.

Dağılım:

Emilimin ardından Vitamin D₃ kanda şilomikronların içine girer. Hızla karaciğere dağılır ve 25-hidroksi vitamin D₃'e metabolize olur. Az miktarda adipoz dokuya dağılır ve daha sonra dolaşıma salınmak için burada vitamin D₃ olarak depo edilir. Dolaşıma geçen Vit D₃ vitamin D-bağlama proteinine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Vitamin D₃ hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D₃'e metabolize olur ve ardından böbreklerde biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃'e metabolize olur. İkinci hidroksilasyon, eliminasyondan önce görülür. D₃ vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

Eliminasyon:

Radyoaktif D₃ vitamininin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, 48 saat sonra radyoaktivitenin ortalama üriner atılımı %2.4 ve 4 gün sonra radyoaktivitenin ortalama dışkı ile atılımı %4.9 olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir. RİSEPLUS D3'ün oral bir dozunu takiben serumdaki D3 vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılar:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Asetil salisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan toksikoloji çalışmalarında, sıçanlardaki histolojik değişiklikler ile başlıca enzim artışları olmak üzere, risedronat sodyum dozuna bağlı olarak karaciğer toksik etkileri görülmüştür. Bu gözlemlerin klinik ilgisi bilinmemektedir. Sıçan ve köpeklerde insan terapötik maruziyetinin üzerindeki maruz kalmalarda testiküler toksisite meydana gelmiştir. Doza bağlı üst solunum yolu olayları kemirgenlerde sıklıkla not edilmiştir. Diğer bisfosfonatlarda da benzer etkiler görülmüştür. Kemirgenler üzerinde yapılan daha uzun süreli çalışmalarda, bulguların klinik önemi belirsiz olmasına karşın, alt solunum yolu üzerinde de etkiler görülmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlarda, üreme toksisite çalışmalarında muamele edilen sıçanların fetüslerinin sternumunda ve/veya kafatasında osifikasyon değişiklikleri ve doğum yapmasına izin verilen gebe farelerde hipokalsemi ve ölümler görülmüştür. Teratojen belirtisi sıçanlarda 3.2 mg/kg/günde ve tavşanlarda 10 mg/kg/günde görülmemiş olmasına karşın sadece az sayıda tavşandan bilgi elde edilmiştir. Maternal toksisite daha yüksek dozda testleri engellemiştir. Genotoksisite ve karsinojenite üzerindeki çalışmalar insanlar için herhangi özel risk göstermemiştir.

Hayvan çalışmalarında yüksek dozda kolekalsiferoln üreme toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Peg 6000

Sukraloz (E 955)

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

4 ve 12 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’ lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:8

Güngören, İSTANBUL

Tel: 0 212 481 76 41

Tel: 0 212 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

234/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:16.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ