

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSMOS 35 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 32.5 mg risedronik asite eşdeğer 35 mg risedronat sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 120 mg

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Turuncu, oval, konveks ve 35 işaretli film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kırık riski yüksek olan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılması amacı ile,
- Kırık riski yüksek olan osteoporozlu erkeklerde vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılması amacı ile,
- Kortikosteroid kullanımına bağlı olarak gelişen osteoporozun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinler için tavsiye edilen doz haftada bir defa bir adet 35 mg tablettir. Tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Risedronat sodyumun emilimi besinlerden etkilenmektedir, bu nedenle yeterli emilimi sağlamak için hastalar RİSMOS'u aşağıdaki şekilde almalıdır:

- Kahvaltıdan önce: Günün ilk yemeğinden, içeceğinden (su dışında) ya da bir başka tıbbi ürün alımından en az 30 dakika önce.

Atlanan bir doz olduğunda hastalar ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde 1 adet RİSMOS almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Bu hastalar daha sonra normal rutinlerine dönerek tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün içerisinde alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Tablet bir bütün halinde yutulmalı, çiğnenmemeli veya emilmemelidir. Tabletın mideye ulaşımının kolaylaştırılması için dik bir pozisyonda bir bardak suyla alınmalıdır (>120 ml). Tablet aldıktan sonraki 30 dakika boyunca hasta uzanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Diyetle alınan besinler yetersizse, kalsiyum ve vitamin D takviyesi düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) RİSMOS kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 5.2).

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Risedronat sodyumun çocuklarda ve adolesanlarda güvenilirliği ve etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Biyoyararlanım, dağılım ve eliminasyon yaşı hastalarda (60 yaşı n üzerinde) ve gençlerde benzerdir. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Bu durum 75 yaşı ve üzerindeki çok yaşı postmenopozal popülasyonda da gösterilmiştir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Risedronat sodyuma veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (bkz. bölüm 4.4)
- Gebelik ve laktasyon.
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30ml/dakika)

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Polivalan katyonlar içeren (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) yiyecekler, içecekler ve tıbbi ürünler bifosfonatların emilimi ile etkileşir ve risedronat sodyumla aynı anda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5). İstenen etkinliğe ulaşabilmek için doz önerilerine mutlaka uyulması gereklidir (bkz. bölüm 4.2).

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde bifosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) (kalça ya da lomber omur KMY T-skoru \leq -2.5 Standart sapma) ve/veya tekrarlayan kırık ile ilişkilidir.

Yalnızca ileri yaşı ya da yüksek kırık risk faktörlerin bulunması bifosfonatla osteoporoz tedavisi başlatmak için yeterli değildir.

Risedronat sodyumun da dahil olduğu bifosfonatların çok yaşı larda (> 80 yaşı) etkinliğini gösterecek kanıtlar sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

Bazı bifosfonatlar, disfaji, özofajit ve özofajiyal ülserasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle hastalar doz talimatlarına dikkat etmelidir (bkz. bölüm 4.2). Özofajiyal geçişi ya da boşalmayı geciktiren hastalık öyküsü bulunan (örn. strüktür ya da akalazya), tablet aldıktan sonra 30 dakika dik konumda duramayan hastalarda sınırlı klinik tecrübenin bulunması nedeniyle risedronat sodyum özel önlemlerle kullanılmalıdır. Doz talimatlarının önemi bu hastalara vurgulanmalıdır.

Hipokalsemi, risedronat sodyum tedavisine başlamadan önce tedavi edilmelidir. Kemik ve mineral metabolizmasındaki diğer bozukluklar (örn. paratiroid disfonksiyon, vitamin D eksikliği) risedronat sodyum tedavisinin başlangıcında tedavi edilmelidir.

Genelde diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil olmak üzere) ile ilişkili olan çene osteonekrozu primer olarak intravenöz uygulanan bifosfonatlar dahil olmak üzere tedavi kürleri gören kanser hastalarında bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunluğunun aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroid kullandığı saptanmıştır. Çene osteonekrozu aynı zamanda oral bifosfonatlar ile tedavi edilen osteoporoz hastalarında 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 dental muayene yapılması düşünülmelidir.

Bu hastalar, tedavi devam ederken mümkünse invazif dental girişimlerden kaçınmalıdır. Bifosfonat tedavisi esnasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda dental cerrahi durumu kötüleştirir. Dental girişime ihtiyaç duyan hastalar için, bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekroz riskini azaltıp azaltmadığını düşündüren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

Bu ilaç laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir tablet içerisinde 1mmol (23mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Ürün içerisindeki sodyum miktarı herhangi bir yan etkiye sebep olacak düzeyde değildir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır, fakat klinik çalışmalar esnasında başka tıbbi ürünlerle klinik olarak anlamlı bir etkileşim de gözlenmemiştir. Risedronat sodyum Faz III osteoporoz çalışmalarında günlük asetilsistein veya NSAİİ kullanımı hastaların sırasıyla %33 ve %45'i tarafından bildirilmiştir.

Postmenopozal kadınlarda haftada bir Faz III çalışmasında, asetil salisilik asit ya da NSAİİ kullanımı hastaların sırasıyla %57 ve %40'ı tarafından bildirilmiştir. Düzenli asetil salisilik asit ya da NSAİİ kullanıcılarında (haftada 3 gün veya daha fazla) risedronat sodyum ile tedavi edilenlerde üst gastrointestinal sistem advers olay insidansı kontrol hastalarıyla benzer bulunmuştur.

Uygun olduğu düşünüldüğünde risedronat sodyum östrojen takviyesi ile birlikte kullanılabilir (yalnızca kadınlarda).

Polivalan katyonlar içeren ilaçların birlikte kullanılması (örn. kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum) risedronat sodyumun absorpsiyonunu etkiler (bkz. bölüm 4.4).

Risedronat sodyum sistemik olarak metabolize olmaz, sitokrom p450 enzimlerini indüklemeyen ve proteinlere düşük oranda bağlanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RİSMOS kullanımının doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi bilinmemektedir. RİSMOS kullanımı sırasında ek bir doğum kontrol yöntemi gerektiğine dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RİSMOS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

RİSMOS laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

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 10mg/kg/gün dozlarında teratojenite görülmemiştir. Daha yüksek dozlar maternal toksisite nedeniyle denenmemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı ile ilgili herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Risedronat sodyum 15,000'den fazla hastanın dahil olduğu faz III klinik çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmalarda gözlemlenen istenmeyen etkilerin büyük çoğunluğu hafif veya orta şiddette olup tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

5 mg/gün (n=5020) risedronat sodyum veya plasebo (n=5048) ile 36 aya kadar tedavi gören osteoporozlu postmenopozal kadınlarda risedronat sodyumla ilişkili olabileceği düşünülen yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca pazarlama sonrası çalışmalarla da yan etkiler bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: İritis*

Bilinmiyor: Üveit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon, dispepsi, bulantı, karın ağrısı, diyare
Yaygın olmayan: Gastrit, özofajit, disfaji, duodenit, özofajiyal ülser
Seyrek: Glosit, özofajiyal strüktür

Hepatobiliyer bozukluklar

Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri*

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Hipersensitivite ve anjiyo ödem, jeneralize kızarıklık ve bazıları ciddi olabilen büllöz deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas, iskelet ağrıları

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

Araştırmalar

* Faz III osteoporoz çalışmalarından ilgili insidans bulunmamaktadır; sıklık daha önce yapılan çalışmalarda yan etki/laboratuvar bulgularına dayalıdır.

Osteoporozu bulunan postmenopozal kadınlarda günlük 5 mg (n=480) risedronat sodyum ve haftalık 35 mg risedronat sodyum kullanımını karşılaştıran çift-kör, çok merkezli bir senelik bir çalışmada toplam güvenilirlik ve tolerans profilleri benzer bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından bildirilen ve ilaçla ilgili olduğu düşünülen ek yan etkiler (35 mg risedronat grubunda insidans diğer gruba göre daha yüksektir): gastrointestinal bozukluk (%1.6'ya %1.0) ve ağrı (%1.2'ye %0.8).

Osteoporozu bulunan erkeklerle yapılan 2 senelik çalışmada, toplam güvenilirlik ve tolerans, tedavi ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur. Advers etkilerin kadınlarda görülen advers etkilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

Laboratuvar bulguları

Bazı hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde erken, geçici, asemptomatik ve hafif derecede azalmalar gözlenmiştir.

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisi ile ilgili spesifik hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

Önemli miktarda doz aşımını takiben serum kalsiyum değerlerinde düşmeler beklenebilir. Bu hastaların bazılarında hipokalsemi belirti ve semptomları ortaya çıkabilir.

Risedronat sodyumun bağlanması ve absorpsiyonunun azaltılması için magnezyum, kalsiyum veya alüminyum içeren antasitler veya süt verilmelidir. Doz aşımı çok fazla olduğunda absorbe edilmeyen ilacın uzaklaştırılması için gastrik lavaj düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05BA07

Risedronat sodyum kemik hidroksiapatitine bağlanan ve osteoklast kökenli kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bir pridinil bifosfonattır. Osteoblast aktivitesi ve kemik mineralizasyonu korunurken

kemik yıkımı azalır. Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü bir anti-osteoklast, anti-rezorptif aktiviteye sahip olduğu ve doza bağlı olarak kemik kütlesini ve biyomekanik iskelet gücünü artırdığı bildirilmiştir. Risedronat sodyumun aktivitesi klinik ve farmakodinamik çalışmalar esnasında kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinin ölçülmesiyle doğrulanmıştır.

Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda, kemik yıkımı biyokimyasal belirteçlerinin azalması bir ay içinde gözlenmiş ve bu azalma 3-6 ayda maksimum düzeye ulaşmıştır.

Kemik yıkımı biyokimyasal belirteçlerindeki azalma, 12 aylık dönemde haftalık bir kez 35 mg risedronat ile günlük 5 mg risedronat kullanımında benzer bulunmuştur.

Osteoporoz bulunan erkeklerle yapılan bir çalışmada, kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinde azalma en erken 3 ayda görülmüş ve 24 ay boyunca görülmeye devam etmiştir.

Postmenopozal osteoporozun tedavisi:

Düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, erken menoz, sigara içimi öyküsü ve aile hikayesinde osteoporoz dahil olmak üzere birçok risk faktörü postmenopozal osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur. Osteoporozun klinik sonucu kırık oluşumdur. Kırık oluşma riski, risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak artar.

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarla yapılan bir yıllık çift-kör, çok merkezli çalışmada bulunan lomber omurganın kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) ortalama değişikliklerine dayanarak, haftada bir 35 mg risedronatın (n=485) günlük 5 mg risedronatla (n=480) aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Günde bir kere uygulanan risedronat sodyum için yapılan klinik programda, risedronat sodyumun kalça ve vertebra kırıklarındaki etkisi incelenmiş ve kırığı bulunan, bulunmayan, erken ve geç postmenopozal kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Günlük 2.5 ve 5 mg dozları incelenmiş ve kontrol grupları dahil olmak üzere bütün gruplar kalsiyum ve vitamin D tedavisi görmüştür (eğer alt sınırları düşükse). Yeni vertebral ve kalça kırıklarının mutlak ve nispi riskleri, ilk kırık deneyiminden sonra geçen zamanın incelendiği analizler kullanılarak hesaplanmıştır.

- İki plasebo-kontrollü çalışmada (n=3.661) 85 yaş altında ve çalışmanın başlangıcında vertebral kırıkları bulunan postmenopozal kadınlar incelenmiştir. Kontrol grubuna oranla 3 yıl süreyle 5 mg risedronat sodyum verilmesi yeni vertebra kırıklarının oluşma riskini azaltmıştır. En az 2 veya en az 1 vertebral kırığı olan kadınlarda rölatif risk azalması sırasıyla %49 ve %41 bulunmuştur (yeni vertebral kırıklarının oluşma insidansı risedronat sodyum kullanımı ile sırasıyla %18.1 ve %11.3, plaseboda ise %29 ve %16.3). Tedavinin etkisi en erken bir senenin sonunda gözlenmiştir. Çalışma başlangıcında çoklu kırıkları olan kadınlarda da risedronatın yararları gösterilmiştir. Risedronat sodyum aynı zamanda kontrol grubuna göre yıllık boy kısalmasını da azaltmıştır.

- Daha sonra yapılan 2 plasebo kontrollü çalışmada 70 yaşın üzerinde vertebral kırığı olan veya olmayan kadınlar incelenmiştir. 70-79 yaş arası femoral boyun KMY T –skoru < -3 standart sapma (üretici aralığı, NHANES III kullanılarak -2.5 SS) ve en az bir risk faktörü bulunan kadınlar çalışmaya alınmıştır. 80 yaşın üzerindeki kadınlar kalça kırığı için iskelet sistemi dışı en az bir risk faktörünün bulunması veya femoral boyunda düşük kemik mineral yoğunluğu olması durumunda çalışmaya dahil edilmiştir. Risedronat sodyumun plaseboya karşılık etkinliği ancak 2.5 mg ve 5 mg'lık iki tedavi grubu toplandığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır. Aşağıdaki sonuçlar sadece alt grupların klinik uygulamalar ve osteoporozun mevcut tanımı tarafından tanımlanan posterior bir analize dayanmaktadır:

- Femoral boyun KMY T-skoru < -2.5 SS (NHANES III) bulunan ve başlangıçta en az bir vertebra kırığı bulunan hastaların olduğu alt grupta, 3 yıl verilen risedronat sodyumun kontrol grubuna oranla kalça kırığı riskini %46 azalttığı gösterilmiştir (kalça kırığı vakaları kombine risedronat sodyum 2.5 ve 5 mg gruplarında % 3.8, plaseboda % 7.4);
- Veriler çok yaşlılarda bundan daha sınırlı bir korumanın söz konusu olduğunu önermektedir (>80 yaş). Bu artan yaşla birlikte kalça kırığı iskelet dışı risk faktörlerinin artmasına bağlanabilir.

Bu çalışmalarda, düşük femoral KMY'li vertebra kırığı olmayan hastalarda ve düşük femoral KMY'si olup vertebra fraktürü bulunan ya da bulunmayan hastalarda yeni vertebra kırıklarının oluşma riski azalmış olarak bulunmuştur.

- 3 yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kemik mineral yoğunluğunu (KMY) lomber omurgada, femoral boyunda, trokanter ve bilekte kontrole oranla artırmış ve orta-şaft radiusta kemik dansitesini korumuştur.
- Üç yıllık günde 5 mg risedronat sodyum tedavisinden sonra yapılan bir senelik takipte risedronatın kemik kırığı oranı üzerindeki baskılayıcı etkisi hızlı bir şekilde tersine dönmüştür.
- Östrojen kullanan postmenopozal kadınlarda, günlük 5 mg risedronat sodyum kemik mineral yoğunluğunu tek başına kullanılan östrojene oranla femoral boyun ve orta-şaft radiusta artırmıştır.
- 2-3 yıl süreyle günlük 5 mg risedronat sodyum ile tedavi edilen postmenopozal kadınlardan alınan kemik biyopsisi örneklerinde kemik kırığında ciddi bir azalma saptanmıştır. Risedronat tedavisi sırasında oluşturulan kemik normal lamellar yapıda ve normal kemik mineralizasyonuna sahiptir. Osteoporozu bulunan kadınlarda vertebral alanlarda görülen kırıkların azalması ile birleştirince bu verilerin sonucunda ilacın kemik kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varılabilir.
- Risedronat sodyum grubunda yaygın olmayacak şekilde duodenit görülmesine rağmen, hem risedronat sodyum hem de kontrol hastaları arasında ciddi gastrointestinal şikayetleri bulunan kişilerin endoskopik bulguları tedaviye bağlı herhangi bir gastrik, duodenal ya da özofajiyal ülser göstermemiştir.

Postmenopozal osteoporozu bulunan kadınlarda kahvaltı öncesi ilaç alımı ile günün farklı zamanları karşılaştırılınca lomber omurga KMY artışları ilacı kahvaltı öncesi kullanan grupta istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Kortikosteroid tarafından indüklenen osteoporoz:

Klinik programa geçen 3 ay içinde kortikosteroid tedavisi alan (≥ 7.5 mg/gün prednizon) ya da 6 aydan uzun süredir kortikosteroid kullanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları şunları göstermektedir:

- Bir yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna oranla lomber omurga, femoral boyun ve trokanterde kemik mineral yoğunluğunu (KMY) korumakta ya da artırmaktadır.
- Günde 5 mg risedronat sodyum, güvenlik için izlenen vertebral kırık vakalarını 1 senenin sonunda kontrol grubuna oranla azaltmıştır.
- Kortikosteroid ve günlük 5 mg risedronat sodyum alan hastalardan alınan kemik biyopsilerinin histolojik incelenmesi herhangi bir mineralizasyon bozukluğu göstermemiştir.

Erkeklerde osteoporozun tedavisi:

Haftada bir alınan 35 mg risedronat sodyum 2 yıllık, çift- kör, plasebo kontrollü 284 hastalık (risedronat sodyum 35 mg n = 191) bir çalışmada osteoporozu bulunan erkeklerde (yaş aralığı 36-34) etkinlik göstermiştir. Bütün hastalara kalsiyum ve vitamin D idamesi yapılmıştır.

Risedronat sodyum tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay gibi erken bir sürede KMY'de artış gözlenmiştir. Haftada bir alınan 2 yıllık 35 mg risedronat sodyum tedavisinden sonra, lumbar omurga, femoral boyun, trokanter ve bütün kalçada plasebo grubuna oranla KMY'de artmalar gözlenmiştir. Bu çalışmada kırık karşıtı etkinlik bildirilmemiştir.

Risedronat sodyumun kemikler üzerindeki etkisi kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral alımı takiben risedronatın emilimi nispeten hızlıdır ($t_{max} \sim 1$ saat) ve çalışılan aralık üzerinde dozdan bağımsızdır. Tabletın ortalama oral biyoyararlanımı %0.63'tür ve risedronat sodyum yemeklerle birlikte alındığında azaltılmaktadır. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Dağılım:

İnsanlarda dağılımın ortalama kararlı düzey hacmi 6.3 l/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %24'tür.

Biyotransformasyon:

Risedronat sodyumun sistemik metabolizmasına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Emilen dozun yaklaşık yarısı idrarda 24 saat içinde atılmakta, intravenöz yoldan uygulanan dozun %85'i 28 günde idrardan geri kazanılmaktadır. Ortalama renal klerens 105 ml/dakika ve ortalama toplam klerens 122 ml/dakika olup, fark muhtemelen kemiğe adsorpsiyondan dolayı oluşan klerensten gelmektedir. Renal klerens konsantrasyona bağlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır. Emilmeyen risedronat sodyum değişmemiş olarak feçesle atılır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon – zaman profili 480 saatlik bir terminal yarı ömür ile 3 eliminasyon fazı göstermektedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

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

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fare ve köpeklerde yapılan toksikoloji çalışmalarında risedronat sodyumun doza bağımlı toksik karaciğer etkileri gözlenmiştir. Bu gözlemlerin klinik önemi bilinmemektedir. İnsanlarda uygulanan terapötik dozların çok üstünde fare ve köpeklerde testiküler toksisite meydana gelmiştir. Doza bağlı üst solunum yolu iritasyonu sıçanlarda sıklıkla gözlenmiştir. Benzer etkiler başka bifosfonatlarda da görülmüştür. Daha uzun süreli çalışmalarda alt solunum yolu etkileri gözlenmiş olmakla beraber bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. 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 gösterilmemiştir. Daha yüksek dozlar maternal toksisiteden ötürü denenememiştir.

Genotoksisite ve karsinogenezis ile ilgili yapılan çalışmalarda insanlar için herhangi bir risk saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Krospovidon
Selüloz mikrokristalin
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2.Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3.Raf ömrü

24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

4 film tablet içeren Al/PVC blisterlerde ambalajlanmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.ř.
Küçükbakkalköy Mah.
şehit şakir Elkovan Cad. N:2
34750 Kadıköy/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

223/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2010

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
