

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSEPLUS D<sub>3</sub> 35 mg/2800 IU efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Risedronat sodyum	35 mg
Vitamin D <sub>3</sub>	2800 IU

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum karbonat	230 mg
Sodyum hidrojen karbonat	686,4 mg
Sorbitol (E 420)	30 mg
Aspartam (E 951)	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:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde önerilen RİSEPLUS D<sub>3</sub> dozu, haftada bir kez alınan bir 35 mg/2800 IU efervesan tablettir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Efervesan tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar RİSEPLUS D<sub>3</sub>'ü kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce, su ile birlikte almalıdır. RİSEPLUS D<sub>3</sub>, yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).
- RİSEPLUS D<sub>3</sub>'ü almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler.

- İki tablet aynı gün içerisinde alınmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

RİSEPLUS D<sub>3</sub> efervesan tablet bir bardak suda (150 ml) eritilerek bekletmeden içilmelidir. Tabletler emilmemeli veya çiğnenmemelidir.

RİSEPLUS D<sub>3</sub>, mideye geçişin kolaylaştırılması için dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemiştir. Sürekli tedavinin gerekliliği özellikle 5 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. RİSEPLUS D<sub>3</sub>'ün şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan düşük) kullanımını kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Risedronat sodyumun etkililiği ve güvenliliği üzerine yeterli veriler bulunmadığından 18 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Risedronat sodyuma, vitamin D<sub>3</sub>'e veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak)
- Gebelik ve laktasyon
- Hipokalsemi (Bkz. Bölüm 4.4)
- D vitamini hipervitaminozu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri durumlarında kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalarda ve kalsiyum hipersensivitesinde de kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Risedronat sodyum

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda, bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler; bu nedenle RİSEPLUS D<sub>3</sub> ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

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

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

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

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

- Striktür veya akalazya gibi özofagus geçişinde veya boşalmasında gecikme öyküsü olan hastalarda
- Efervesan tabletin alınmasından sonra en az 30 dakika dik pozisyonda duramayan hastalarda
- Risedronat, aktif veya yakın zamanda özofagus veya üst gastrointestinal problemleri olan hastalara verirse (bilinen Barrett özofagus dahil).

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

Risedronat sodyum tedavisine başlanmadan önce, hipokalsemi tedavi edilmelidir. Risedronat sodyum tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizmasının diğer bozuklukları (paratiroid disfonksiyonu, hipovitamin D gibi) tedavi edilmelidir.

Primer olarak intravenöz yoldan uygulanmış bifosfonatlar dahil kanser tedavisi alan hastalarda, genel olarak diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomyelit dahil) birlikte çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğu ayrıca kemoterapi ve kortikosteroid alan hastalardır. Çene osteonekrozu, oral bifosfonat alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

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

Tedavi sırasında, hastalar mümkünse invazif diş girişimlerinden kaçınmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene kemiği osteonekrozu geliştiren hastalar için diş cerrahisi durumu kötüleştirilebilir. Diş girişimi gerekli olan hastalar için bifosfonat tedavisinin kesilmesinin, çene kemiği osteonekrozu riskini azaltacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dâhil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

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-süreli 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.

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

- Hareketliliği kısıtlanmış
- Benzotiyadiazin türevleri ile tedavi edilen
- Böbrek taşı geçmişi olan
- Sarkoidozlu
- Pseudohipoparatiroidizmli

hastalar için özel bir uyarı yapılmalıdır.

Eğer RİSEPLUS D<sub>3</sub>, vitamin D<sub>3</sub> içeren diğer ürünler ile birlikte verilecekse, toplam vitamin D dozuna dikkat edilmelidir. Vitamin D yağda çözünür ve vücutta birikebilir. Bu durum doz aşımında ve aşırı dozlarla uzun süreli tedavide toksik etkiye neden olabilir.

Yüksek vitamin D<sub>3</sub> dozlarında böbrek taşı geçmişi olan hastaların serum kalsiyum seviyeleri izlenebilir ve bu hastalara özel önem tavsiye edilir.

Renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda vitamin D<sub>3</sub> dikkatli kullanılmalıdır ve kalsiyum ile fosfat seviyelerine etkisi mutlaka izlenmelidir. Yumuşak doku kireçlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda kolekalsiferol formundaki vitamin D normal olarak metabolize olmaz ve bundan dolayı farklı bir vitamin D formuna ihtiyaç duyulabilir.

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

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

Vitamin D<sub>3</sub>'ün aktif metaboliti (125-dihidroksikolekalsiferol) fosfat dengesini etkileyebilir. Bundan dolayı, fosfat seviyelerindeki artış durumunda fosfat bağlayıcılar ile tedavi düşünülmelidir.

Vitamin D<sub>3</sub>, sarkoidoz ve diğer granüloamatöz bozuklukları bulunan hastalarda, vitamin D'nin aktif formuna metabolizasyonunda artış riski nedeniyle dikkatle verilmelidir. Bu hastalar serum ve üründeki kalsiyum içeriği hususunda izlenmelidirler.

D vitamininin terapötik indeksi bebek ve çocuklarda oldukça düşüktür. Hiperkalsemi uzun sürerse bebeklerde mental ve fiziksel gelişmede gerileme yapar. Farmakolojik dozda D vitamini alan emziren annelerin bebeklerinde hiperkalsemi riski vardır.

Yardımcı madde uyarıları

- RİSEPLUS D<sub>3</sub> aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.
- RİSEPLUS D<sub>3</sub> her efervesan tablette 12,51 mmol (287,74 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- RİSEPLUS D<sub>3</sub> 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 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, asetilsalisilik asit kullanım oranı %33, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı %45 olarak bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda haftada tek doz ile yapılan Faz III çalışmasında, asetilsalisilik asit veya NSAİİ kullanımı hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında bildirilmiştir. Risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda düzenli asetilsalisilik asit veya NSAİİ kullanıldığında (haftada 3 veya daha fazla gün) üst gastrointestinal advers olay insidansı kontrol hastalarınıninkine benzerdir.

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

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

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

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

Hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapan antikonvülsanlar, hidantoin, rifampisin, barbitüratlar veya pirimidon ile birlikte kullanıldığında vitamin D aktivitesi azalabilir.

Kalsitonin, etidronat, galyum nitrat, pamidronat veya pliamisin ile hiperkalsemi tedavisinde aynı anda birlikte kullanımı adı geçen bu ilaçları antagonize eder.

Yüksek dozda kalsiyum içeren ilaçlar veya diüretikler ve tiazid ile aynı anda birlikte kullanıldığında hiperkalsemi riski artar. Bu tür uzun süreli tedavilerde serum kalsiyum konsantrasyonlarının dikkatlice gözlenmesi gereklidir.

D vitamini veya analoglarını içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılması toksisite olasılığının artması nedeni ile tavsiye edilmez.

İzoniyazid, vitamin D'nin metabolik aktivasyonunu kısıtlaması nedeniyle vitamin D<sub>3</sub> etkinliğini azaltabilir.

Kardiyak glikozidleri ile tedavi edilen hastalar, yüksek kalsiyum seviyelerine karşı duyarlı olabilir ve bu nedenle bu hastaların EKG parametreleri ve kalsiyum seviyeleri mutlaka izlenmelidir.

Yağ malabsorpsiyonuna neden olabilen, orlistat ve kolestramin gibi, ilaçlar vitamin D absorpsiyonunu azaltabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

RİSEPLUS D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>'ün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların RİSEPLUS D<sub>3</sub> alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer RİSEPLUS D<sub>3</sub>'ün anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa, RİSEPLUS D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Vitamin D<sub>3</sub>, anne sütü ile atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RİSEPLUS D<sub>3</sub> tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RİSEPLUS D<sub>3</sub> tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Risedronat sodyum ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. Vitamin D3'ün üreme yeteneği/fertilite üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

## **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 çalışmalarında 15.000 üzerinde hastada çalışılmıştır. Klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olup, genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Osteoporozu olan ve 36 ay risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünölen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir): Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/100$ ); 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 olmayan: İritis\*

## **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

Seyrek: Glossit, özofageal yapışıklık

## **Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları**

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı

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

## **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) 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 ve 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 çok seyrek olarak 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)

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

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

### **Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)**

İstenmeyen etkiler, sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek

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

Geniş kapsamlı klinik çalışmalar yapılmamış olması nedeniyle, istenmeyen etkilerin görülme sıklığı bilinmemektedir.

Vitamin D<sub>3</sub>'ün normal dozlar ve sürelerde yan etki olasılığı azdır. D<sub>3</sub> vitamininin yüksek dozlarda verilmesi ve tedavi süresinin kontrolsüz bir şekilde uzatılması sonucu, aşağıdaki istenmeyen etkiler gelişebilir.

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalsüri, hiperkalsemi ve kanda arta kalan (rezidüel) azot miktarının yükselmesi

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Kabızlık, mide gazı, bulantı, abdominal ağrı, diyare

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

Seyrek: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Poliüri, polidipsi, anüri

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Ateş

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Risedronat sodyum

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır.

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

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

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

Belirtiler

Vitamin D'nin akut ve kronik doz aşımı hiperkalsemiye neden olur. Hiperkalsemi belirtileri yorgunluk, psikiyatrik belirtiler (öfori, sersemlik, bilinç bulanıklığı gibi), bulantı, kusma, iştah kaybı, kilo kaybı, susama, poliüri, böbrek taşı oluşumu, nefrokalsinoz, kemiklerde aşırı kireçlenme ve böbrek yetmezliği, EKG değişimleri, aritmi ve pankreatittir.

İzole vakalarda bu yan etkilerin seyri fatal olarak tanımlanmıştır.

Hamilelikte doz aşımı: Hamilelik boyunca masif dozlar, yeni doğanlarda aortik stenoz sendromu ve idiopatik hiperkalsemi oluşumu ile bağlantılandırılır. Ayrıca yüzde anomaliler, fiziksel ve mental gerilik, şaşılık, enamel bozukluklar, kraniyosinostoz, süper valvular aortik stenoz, pulmoner stenoz, kasık fitiği, erkeklerde nesilde kriptorşidi, kızlarda ikincil cinsiyet karakteristiklerinin erken gelişimi rapor edilmiştir. Ancak oldukça yüksek dozlar alan hipoparatiroidli annelerden normal çocukların doğmuş olduğunu gösteren bazı vaka raporları da mevcuttur.

Tedavi

Vitamin D analogları ile oluşan intoksikasyonlarda D vitamini ve kalsiyum desteği uygulamasına son verilir, düşük kalsiyumlu diyet uygulanır ve i.v. sıvı uygulaması yapılır.

Gerektiğinde kalsürik diüretikler (furosemid ve etakrinik asit gibi) kullanılarak serum kalsiyum konsantrasyonları düşürülür. Kalsiyumsuz diyalizata karşı hemodializ veya peritoneal dializ de kullanılabilir. Vitamin D yeni alınmışsa daha fazla emilmeyi engellemek için gastrik lavaj veya kusturma yapılabilir. Kolekalsiferolün kronik olarak yüksek dozlarla alınması ile oluşan hiperkalsemi 2 ay veya daha fazla sürede sonlanabilir.

Eğer masif doz alındıysa, karbon uygulaması ile birlikte ventriküler boşaltım göz önünde bulundurulmalıdır. Güneş ışığından ve vitamin D uygulamasına devam etmekten kaçınılmalıdır. Yeterli idrar söktürümünü sağlamak için rehidrasyon ve furosemid gibi diüretiklerle tedavi uygulanmalıdır. Hiperkalsemi durumunda bifosfonatlar veya kalsitonin ve kortikosteroidler verilebilir. Tedavi semptomlara yöneliktir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar / Bifosfonatlar, Kombinasyonlar

ATC kodu: M05BB07

#### **Etki mekanizması:**

Risedronat sodyum

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

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) insanlarda serum fosfat ve kalsiyum konsantrasyonlarını, esas

olarak emilimlerini arttırarak yükseltir. Kalsiyumun kemiklerde oluşmasını sağlar. Kalsiyumun ve fosfatın tübüler hücreleri tarafından reabsorpsiyonunu arttırır; böylece kalsiyum ve fosfat itrahını azaltır. Paratiroid hormonla birlikte kalsiyum ve fosforun normal seviyelerde kalmasını sağlar. Kolekalsiferol ayrıca kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kemiğin normal mineralizasyonu için gereklidir. Kolekalsiferol fizyolojik dozlarda kalsiyumun böbreklerden geri emilimini de arttırır. İndirekt olarak barsaktan artan kalsiyum absorpsiyonu aracılığıyla, paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu inhibe eder. Vücudun normaldeki günlük gereksinimi 400 - 800 I.U. arasındadır.

### **Farmakodinamik etkiler:**

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik kütlelerini ve biyomekanik iskelet gücünü arttırdığı 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 gözlemlendiğinde devam etmiştir.

### **Klinik etkililik ve güvenlilik:**

#### *Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:*

Düşük kemik kütleleri, 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 %29,0 ve %16,3 olmuştur). Tedavinin etkisi ilk yılın sonunda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta çok sayıda kırığı olan kadınlarda da yararlar gösterilmiştir. Günde 5 mg risedronat sodyum, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yıllık boy kısalmasını da azaltmıştır.

- İki ilave plasebo kontrollü çalışmaya 70 yaş üstündeki, başlangıçta vertebral kırıkları olan ve olmayan kadınlar dahil edilmiştir. Yaşı 70-79 arasında olan, femur boynu 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 etkinliği, iki tedavi grubu (2,5 mg ve 5 mg) verileri ile havuz oluşturulduğunda anlamlı farka ulaşmıştır.

Aşağıdaki sonuçlar yalnızca, osteoporozun güncel tanımlarına ve klinik uygulamalarla tanımlanan alt grupların *a-posteriori* analizine dayanmaktadır:

- Femur boynu KMY T-skoru  $\leq -2,5$  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.

#### *Erkeklerde Osteoporoz Tedavisi:*

Haftada bir kere 35 mg risedronat sodyumun, osteoporozu bulunan erkeklerdeki etkililiği (yaş aralığı 36 ila 84) 284 hastanın (35 mg risedronat sodyum n= 191) katıldığı bir 2-yıllık, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Tüm hastalar ilave kalsiyum ve D vitamini almışlardır.

Risedronat sodyum tedavisinin başlatılmasından sonra en erken 6 ay sonra KMY’de artış görülmüştür. Tedaviden 2 yıl sonra plaseboya kıyasla haftada bir defa 35 mg risedronat sodyum alan erkeklerin bel omurgası, femur boyun, trokanter ve total kalça KMY’inde artış oluşmuştur. Bu çalışmada antifraktür etkililik kanıtlanmamıştır.

Risedronat sodyumun kemiklerde etkisi (KMY artışı ve BTM düşmesi) erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

#### *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’inde 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 periyot süresince klinik fraktür bildiren hastaların yüzdesi risedronat grubunda %30,9, plasebo grubunda %49,0 olmuştur. Açık etiketli periyot süresince tüm hastalar risedronat aldığı anda (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.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel 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). Tabletten 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 dair hiçbir kanıt yoktur.

#### Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarla atılmış ve bir intravenöz dozun %85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klerens 105 mL/dak ve ortalama toplam klerens 122 mL/dak olup, aradaki fark muhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup, terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

### Hastalardaki karakteristik özellikler:

#### Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18'den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

#### Geriyatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

#### Cinsiyet:

Oral uygulanımı 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, risedronat 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 klerensi yaklaşık 30 mL/dk. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık % 70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi yaklaşık <30 mL/dk.) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dk. 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.

### Asetilsalisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

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

### Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

#### Emilim:

Kolekalsiferol, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur.

#### Dağılım:

Kana geçen vitamin D ve metabolitleri spesifik bir  $\alpha$ -globuline bağlanır. Vitamin D adipoz dokusunda ve kas dokusunda uzun bir süre için depo edilebilir ve bu depolama yerlerinden yavaş olarak salınır. Kolekalsiferol yavaş başlangıçlı fakat uzun süreli etkiye sahiptir. Yarılanma ömrü 19-25 saattir.

#### Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol karaciğerde mitokondride 25-hidroksilaz enzimi vasıtası ile 25-hidroksi türevine çevrilir. Bu metabolit böbreklerde vitamin D 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi vasıtası ile bir kez daha hidroksillenir ve aktif hale gelir. 1-25 hidroksilli metabolit konsantrasyonu yeterli düzeye ulaştığında, böbreklerde 24, 25 hidroksilli biyolojik aktivitesi minimal düzeydeki metabolitine dönüştürülür.

#### Eliminasyon:

Vitamin D bileşikleri ve metabolitleri esas olarak safra ve dışkı ile atılırlar. Küçük miktarda idrarla atılırlar. İdrarla atılan ana metabolit kalsitroik asittir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.



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

Sıçan ve köpeklerde yapılan toksikolojik çalışmalarda, esas olarak sıçanlardaki histolojik değişiklikler ile başlıca enzim artışları olmak üzere, risedronat sodyum dozuna bağlı karaciğer toksisitesi görülmüştür. Bu gözlemlerin klinikle ilişkisi bilinmemektedir. İnsanlardaki terapötik dozun fazlası olarak düşünülen miktarlarda, sıçanlarda ve köpeklerde testiküler toksisite ortaya çıkmıştır. Kemirgenlerde sıklıkla doz ile ilişkili üst solunum yolu irritasyonu bildirilmiştir. Diğer bifosfonatlarla da benzer etkiler görülmüştür. Klinik anlamı açık olmamakla birlikte kemirgenlerde uzun süreli çalışmalarda alt solunum yolu üzerinde de etkiler görülmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında tedavi edilen sıçanların fötüslerinin sternum ve/veya kafatasında kemikleşme değişiklikleri görülmüş; hipokalsemi ve mortalite gebeliği sonlandırmıştır. Tavşanlardaki veri az sayıda tavşana ait olmasına rağmen, sıçanlarda 3,2 mg/kg/gün, tavşanlarda 10 mg/kg/gün dozlarda teratojenite kanıtı elde edilememiştir. Anneye ait toksisite daha yüksek dozların denenmesine engel olmuştur. Genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Hamilelik boyunca vitamin D<sub>3</sub> doz aşımı farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda malformasyona sebep olur (iskelet ile ilgili bozukluklar, mikrosefali, kardiyak malformasyonu). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Polietilen glikol

Aspartam (E 951)

Limon aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

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 (PE/Alüminyum/PET) ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-Mail: bilgi@neutec.com.tr

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

233/42

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

İlk ruhsat tarihi:14.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 05.04.2018

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**