

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARILEX 35 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet;

35 mg risedronat sodyum (32.5 mg risedronik asite eşdeğer) içerir.

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet

Turuncu renkli, yuvarlak, bikonveks film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde önerilen doz haftada bir kez alınan 35 mg tablettir. Tabletler her hafta aynı günde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar ARİLEX'i kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte almalıdır. ARİLEX yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler).
- ARİLEX tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir ARİLEX tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün alınmamalıdır.
- İki tablet aynı gün içerisinde alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

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

ve önlemleri).

Diyetle alınan kalsiyum ve D vitamini yeterli değilse, kalsiyum ve D vitamini takviyesi düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Risedronat sodyumun şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan düşük) kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 5.2. Farmakokinetik Özellikler). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda ARİLEX'in güvenliliği ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalar
- Akalazya veya darlık gibi özofagus boşalmasını geciktiren özofagus anormallikleri
- Risedronat sodyum veya formülasyondaki yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Gebelik ve laktasyon
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, Barrett özofagusu ve gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda, bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır.

Bifosfonat kullanımı 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 polivan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler, bu nedenle ARİLEX ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. 4.2.

Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak önemli etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı Faz III osteoporoz çalışmalarında asetil salisilik asit

kullanım oranı % 33, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı % 45 olarak bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda haftada doz ile Faz III çalışmasında asetil salisilik asit veya NSAI kullanımı hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında bildirilmiştir. Risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda düzenli asetilsalisilik asit veya NSAI kullanıldığında (haftada 3 veya daha fazla gün) üst gastrointestinal advers olay insidansı kontrol hastalarınınkine 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. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

ARİLEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanım yeteneği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Osteoporozu olan ve 36 ay risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir): çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: iritis*

Gastrointestinal bozukluklar

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

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

Seyrek: glossit, özofageal yapışıklık

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: kas iskelet ağrısı

Laboratuvar tetkikleri

Seyrek: anormal karaciğer fonksiyon testleri*

* Faz III osteoporoz çalışmalarına ait insidans değildir; sıklık için önceki klinik çalışmalardaki advers olay/laboratuvar/yeniden maruz bırakma bulguları esas alınmıştır.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda günde 5 mg risedronat sodyum (n= 480) ve haftada 35 mg risedronat sodyumu (n=485 mg) karşılaştıran bir yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada genel güvenilirlik ve tolere edilebilirlik profilleri benzerdir. Aşağıdaki ilave advers olaylar araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olması mümkün ya da muhtemel advers olaylar olarak kabul edilmiş rapor edilmiştir (insidans 35 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): gastrointestinal bozukluk ve ağrı.

Osteoporozlu erkeklerde iki yıllık bir çalışmada, tüm güvenilirlik ve tolere edilebilirlik tedavi ve plasebo grubunda benzerdir. Advers deneyimler daha önceden kadınlarla gözlenenlerden ibarettir.

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

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

bilinmemektedir):

Göz bozuklukları:

İritis, üveit

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları:

Çene osteonekrozu

Deri ve subkutan doku bozuklukları

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

Saç dökülmesi.

İmmün sistem bozuklukları

Anafilaktik reaksiyon

Hepatobiliyer bozukluklar

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC Kodu: M05BA07

Etki mekanizması:

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

Farmakodinamik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik kütleini ve biyomekanik iskelet gücünü artırdığı gösterilmiştir. Risedronat sodyumun aktivitesi farmakodinamik ve klinik çalışmalarda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ölçülmesi ile doğrulanmıştır. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda, 1 ayda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerin azaldığı ve 3-6 ayda en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir. 12 ayda günde 5 mg ve 35 mg risedronat sodyum ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinde azalma benzer olmuştur.

Osteoporozlu erkeklerle bir çalışmada kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinde azalmalar 3 aydan daha kısa sürede gözlenmiştir ve 24 ay gözlendiğinde devam etmiştir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik:

Klinik denemelerde, postmenopozal kadınlara risedronat sodyum uygulanması, üriner deoksipiridinolin/kreatinin ve üriner kollajen çapraz bağlı N-telopeptid (kemik yıkım belirteçleri) ve serum kemiğe özgü alkalen fosfataz (kemik yapım belirteci) içeren kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinin azalmasıyla sonuçlanmıştır. 5 mg risedronat sodyum içeren tabletin deoksipiridinolin/kreatinin'i düşürmesi 14 günlük bir tedavi sonrasında belirgindir. Kemik yapı işaretlerindeki değişiklikler kemik yıkımı ve kemik yapımının çifte doğasına bağlı olarak, yıkım belirteçlerindeki değişikliklerden daha sonra gözlenmiştir. Kemik yıkım belirteçleri tedavinin 6. ayında taban seviyesinin altında kalan yaklaşık %40'lık alt seviyeye ulaşır ve devam eden tedaviyle 3 yıldan uzun bir süre sabit kalır. Kemik yıkımı en erken 14 gün ve en fazla 6 ay içerisinde azalır, menopoz öncesi dönemlerdeki kadınlarda görülen kemik yıkımına yakın yeni bir kararlı durum sağlar. 5 mg risedronat sodyum içeren tabletin, 35 mg risedronat sodyum içeren tablet ile karşılaştırıldığı 1 yıl süreli bir çalışmada, üriner kolojen çapraz bağlı N-telopeptid miktarları sırasıyla %60 ve %61 olarak azalmıştır. Ek olarak serum kemiğe özgü alkalen fosfataz miktarı, 5 mg risedronat sodyum içeren tablet kullananlarda %42 ve 35 mg risedronat sodyum içeren tablet kullananlarda %41 oranında azalmıştır. Risedronat sodyum östrojen değildir ve östrojen tedavisinin faydalarını ve zararlarını taşımaz.

Risedronat sodyumun kemik mineral yoğunluğuna etkisi erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kütlei, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menopoz, sigara içme öyküsü, alkol tüketimi ve ailede osteoporoz öyküsü dahil olmak üzere postmenopozal osteoporozla bağlantılı olan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısı ile artmaktadır.

Lomber spinal KMY'daki ortalama değişim üzerindeki etkilerine dayalı olarak bir yılda 35 mg risedronat sodyum (n=485) dozun günlük 5 mg risedronat sodyum 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 vertebral kırıkları riski üzerindeki etkisini araştırmış olup, bu program kırıkları olan ve olmayan erken ve geç postmenopozal kadınları içermektedir. Günlük 2.5 mg ve 5 mg dozları araştırılmış

olup, kontrol grupları dahil bütün gruplar kalsiyum ve D vitamini (eğer başlangıç düzeyleri düşükse) almışlardır. Yeni vertebral ve kalça kırıklarının mutlak ve relatif riski, ilk olaya kadar geçen zaman analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

- İki plasebo kontrollü çalışmaya (n=3661) başlangıçta vertebral kırıkları olan 85 yaşın altındaki postmenopozal kadınlar alınmıştır. Üç yıl süreyle günde 5 mg dozunda verilen risedronat sodyum yeni vertebral kırıkları riskini kontrol grubuna göre azaltmıştır. En az 2 veya en az 1 vertebra kırığı bulunan kadınlarda rölatif risk azalması sırasıyla % 49 ve % 41 olmuştur (yeni vertebral kırıklarının insidansı risedronat sodyum ile sırasıyla % 18.1 ve % 11.3 ve plasebo ile sırasıyla % 29.0 ve % 16.3 olmuştur). Tedavinin etkisi ilk yılın sonunda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta çok sayıda kırığı olan kadınlarda da yararlar gösterilmiştir. Günde 5 mg risedronat sodyum, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yıllık boy 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 ≥ 80 yaşındaki kadınlar çalışmaya alınabilmişlerdir. Risedronate sodyumun plaseboya kıyasla etkinliği, iki tedavi grubu (2.5 mg ve 5 mg) verileri ile havuz oluşturulduğunda anlamlı farka ulaşmıştır. Aşağıdaki sonuçlar yalnızca, osteoporozun güncel tanımlarına ve klinik uygulamalarla tanımlanan alt grupların *a-posteriori* analizine dayanmaktadır:

- Femur boynu KMY T-skoru ≤ -2.5 SS (NHANES III) olan ve başlangıçta en az bir vertebral kırığı bulunan hastaların alt grubunda, 3 yıl süreyle verilmiş olan risedronat sodyum kontrol grubuna göre kalça kırıklarının riskini % 46 azaltmıştır (kombine risedronat sodyum 2.5 ve 5 mg gruplarında kalça kırıklarının insidansı % 3.8, plasebo % 7.4);

- Veriler, çok yaşlı hastalarda (≥ 80 yaş) bundan daha sınırlı olan bir korunma gözlemlenebileceğini düşündürmektedir. Bu, artan yaşla birlikte kalça kırığı için iskelet dışı faktörlerin öneminin artmasına bağlı olabilir.

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

- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lomber omurga, femur boynu, trokanter ve bilekte kemik mineral yoğunluğu (KMY) artırmış ve radius ortasında kemik yoğunluğunu korumuştur.

- Günde 5 mg dozda 3 yıllık risedronat sodyum tedavisinden sonra 1 yıllık izlemede kemik döngüsü hızında risedronat sodyumun baskılayıcı etkisi hızla geri dönmüştür.

- İki-üç yıl boyunca günde 5 mg dozda risedronat sodyum tedavisi gören postmenopozal kadınlardan alınan kemik biyopsi örnekleri beklendiği gibi kemik döngüsünde orta derecede azalmayı göstermiştir. Risedronat sodyum tedavisi sırasında oluşan kemik normal lamellar yapıda ve mineralizasyonunda olmuştur. Bu veriler osteoporozlu kadınlarda vertebral bölgede

osteoporoz ile ilişkili kırık insidansının azalmasıyla birlikte kemik kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığını göstermektedir.

- Hem risedronat sodyum kullanan grup hem de kontrol grubundan orta derecede ve ciddi gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastada elde edilen endoskopi bulguları tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özafagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır (tmax ~1 saat) ve incelenen doz aralığı içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması, 2.5 - 30 mg; çoklu doz çalışmaları günde 2.5 - 5 mg ve ayda ardarda iki gün alınan 75 mg doza kadar). Tabletın 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 içerisinde idrarla atılmış ve bir intravenöz dozun % 85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klerens 105 ml/dak ve ortalama toplam klerens 122 ml/dak olup, aradaki fark muhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Renal klerens konsantrasyona bağımlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır (tmax ~1 saat) ve 2.5 mg'dan 75 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben dozdan bağımsızdır.

Hastalara ait karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18 den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Cinsiyet:

Oral uygulanımı takiben risedronat sodyum'un biyoyararlanımı ve farmakokinetiği kadın ve erkeklerde aynıdır.

İrk:

İrka göre farmakokinetik farklılıklar olup olmadığı araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Risedronat böbrekler yoluyla, büyük oranda değişmeden atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla, kreatinin klerensi yaklaşık 30 mL/dk. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık % 70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi yaklaşık < 30 mL/dk.) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klerensi \geq 30 mL/dk. olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda risedronatın etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için araştırma yapılmamıştır. Sıçan, köpek ve insan karaciğer preparatlarında araştırıldığında risedronatın metabolize olmadığı saptanmıştır. Sıçanlarda intravenöz yolla verilen dozun çok küçük bir kısmı (< % 0,1) safra içine atılmıştır. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması muhtemel görünmemektedir.

Asetil salisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan toksikolojik çalışmalarda, esas olarak sıçanlardaki histolojik değişiklikler ile başlıca enzim artışları olmak üzere, risedronat sodyum dozuna bağlı karaciğer toksisitesi görülmüştür. Bu gözlemlerin klinikle ilişkisi bilinmemektedir. İnsanlardaki terapötik dozun fazlası olarak düşünülen miktarlarda, sıçanlarda ve köpeklerde testiküler toksisite ortaya çıkmıştır. Kemirgenlerde sıklıkla doz ile ilişkili üst solunum yolu irritasyonu bildirilmiştir. Diğer bifosfonatlarla da benzer etkiler görülmüştür. Klinik anlamı açık olmamakla birlikte kemirgenlerde uzun süreli çalışmalarda alt solunum yolu üzerinde de etkiler görülmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında tedavi edilen sıçanların fötüslerinin sternum ve/veya kafatasında kemikleşme değişiklikleri görülmüş; hipokalsemi ve mortalite gebeliği sonlandırmıştır. Tavşanlardaki veri az sayıda tavşana ait olmasına rağmen, sıçanlarda 3.2 mg/kg/gün, tavşanlarda 10 mg/kg/gün dozlarda teratojenite kanıtı elde edilememiştir. Anneye ait toksisite daha yüksek dozların denenmesine engel olmuştur. Genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Krosprovidon
Magnezyum stearat
Hipromelloz 2910/5
Talk
Makrogol 6000
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister, kutu
Ambalaj büyüklüğü: 4 film tablet

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

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

242/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:18.05.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ