

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BESERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTEDAY 35 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risedronat sodyum 35.0 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum karbonat 230.0 mg

Sodyum hidrojen karbonat 698.0 mg

Sorbitol (E 420) 30.0 mg

Aspartam (E 951) 30.0 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 ACTEDAY dozu, haftada bir kez alınan 35 mg efervesan tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

ACTEDAY için tavsiye edilen doz her hafta aynı gün 35 mg efervesan tablettir.

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 ACTEDAY 35 mg'ı,

- Kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce alınmalıdır.

Kahvaltıdan önce alınmadığı durumlarda, ACTEDAY aşağıdaki kullanma talimatlarına uyularak haftada bir kez, belirlediğiniz aynı günde, aynı saatte öğünler arasında veya akşam aç karnına alınmalıdır;

- Öğünler arasında: ACTEDAY herhangi bir öğününden, sıvı tüketiminden (su hariç) veya tıbbi ürün kullanımından en az 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.
- Akşam: ACTEDAY günün son öğününden, sıvı tüketiminden (su hariç) veya tıbbi ürün kullanımından en az 2 saat sonra alınmalıdır. ACTEDAY yatmadan en az 30 dakika önce alınmalıdır.

İlaç alındıktan sonra 30 dakika süresince ayakta kalınmalı; yatılmamalıdır.

ACTEDAY 35 mg efervesan tableti almayı unutan hastalar, unutulmuş dozu hatırladıkları gün almaları konusunda uyarılmalıdırlar. Hastalar sonrasında ACTEDAY 35 mg efervesan tabletleri haftada bir normal zamanında alınmalıdır. Aynı gün iki tablet alınmamalıdır.

ACTEDAY 35 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik Özellikler).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Efervesan tablet bir bardak suda (≥ 120 ml) eritilerek bekletmeden içilmelidir.

Risedronat sodyum, mideye geçişin kolaylaştırılması için ayakta alınmalıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler). Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Diyet ile alımı uygun değilse, destekleyici kalsiyum ve vitamin D 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 ACTEDAY 35 mg'ın güvenliliği ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriyatrik 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 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.)
- Akalazya veya darlık gibi özofagus boşalmasını geciktiren özofagus anormallikleri

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.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimi ile etkileşir ve ACTEDAY 35 mg 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 dahil 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 akalazya 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 uyarmalıdır. Hastalara, disfaji, yutma sırasında ağrı, retrosternal ağrı veya yeni/kötüleşen mide yanması gibi özofagus tahrişi semptomları gelişirse, gecikmeden doktora başvurmaları talimatı verilmelidir.

ACTEDAY 35 mg tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. ACTEDAY 35 mg 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 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 osteonekroz riskinin azalacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Bifosfonat 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.

Sodyum uyarısı

ACTEDAY her dozunda 12.64 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol uyarısı

ACTEDAY efervesan tablet sorbitol ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Aspartam uyarısı

ACTEDAY efervesan tabletler aspartam içermektedir. Fenilalenin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

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. Postmenapozal kadınlarda ayda iki gün ardarda kullanılan 2 adet 75 mg tablet ile günlük 5 mg tabletin karşılaştırıldığı bir Faz III çalışmada, hastaların % 54,8'inde asetil salisilik asit/ NSAİİ kullanımı bildirilmiştir. NSAİİ ve aspirin kullanımından bağımsız olarak benzer orandaki hastalarda üst gastrointestinal sisteme ait advers olaylar gözlenmiştir.

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 indüklemeyen ve düşük oranda proteinlere 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

ACTEDAY 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)

Hamile kadınlarda ACTEDAY'in yeterli ve iyi kontrollü çalışması yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ACTEDAY alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer

ACTEDAY'in anne ve fetüseye potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa ACTEDAY 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.

ACTEDAY 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 ACTEDAY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açasından faydası ve ACTEDAY tedavisinin emziren anne açasından 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 kullanma yeteneği üzerine etkisi görülmemiştir.

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 düşünölen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir):

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 bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın: Konjunktivit

Yaygın olmayan: İritis*

Seyrek: Sklerit, episklerit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon, dispepsi, bulantı, 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= 613) ve ayda 2 gün 75 mg risedronat sodyumu (n=616) 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 kabul edilmiş ve en az % 1 sıklıkta bildirilmiştir (insidans 75 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): kusma, artralji.

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 deri altı doku bozuklukları

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

İmmün sistem bozuklukları

Anafilaktik reaksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Akut faz reaksiyonları (ateş ve/veya grip benzeri hastalık)

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. Özofageal iritasyon riskinden dolayı kusma teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05 BA07

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.

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 menopoz, 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. İlk olaya kadar geçen sürelerin analiziyle yeni vertebra ve kalça kırıklarının mutlak ve bağıl riskleri 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 en az 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, 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 boyun 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.

- 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’da istatistiki olarak daha yüksek artış gözlenmiştir.

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

Kortikosteroid İndüklü Osteoporoz

Klinik programa 3 ay önce kortikosteroid tedavisine başlamış (≥ 7.5 mg/gün prednison veya eşdeğeri) veya 6 ay veya daha uzun süredir kortikosteroid kullanan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma sonuçları;

- Bir yıl boyunca günde 5 mg risedronat sodyum uygulaması lomber vertebra, femur boyun ve trokanterde KMY değerinin aynı kalmasını veya artmasını sağlamıştır.
- Günde 5 mg risedronat sodyum uygulaması vertebral kırık insidansını düşürmüştür.
- Kortikosteroid ve günde 5 mg risedronat sodyum alan hastalarda kemik biyopsi çalışmalarında, mineralizasyon sürecinde bozulma ile ilişkili bir belirtiyeye rastlanmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon: 4-16 yaş arası osteogenesis imperfekta hastaları üzerinde devam etmekte olan bir çalışmada risedronat sodyumun etkinliği ve güvenliği araştırılmaktadır. Çalışmanın 1 yıl süren randomize, çift kör, plasebo kontrollü tamamlanan fazında, plaseboya karşılık risedronat sodyum ile lomber vertebra KMY’da istatistiki olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir; ancak plasebo ile karşılaştırıldığında, risedronat sodyum grubunda morfometrik vertebral kırık sayısında artış gözlenmiştir. Çalışma bulguları pediyatrik osteogenesis imperfekta hastalarında risedronat sodyum kullanımını desteklememektedir

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben risedronatın emilimi nispeten hızlıdır ($t_{max} \sim 1$ saat) ve üst gastrointestinal bölge boyunca meydana gelir. Ortalama biyoyararlanımı %0.63’dür ve yiyeceklerle birlikte uygulandığında biyoyararlanımı azalmaktadır. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Dağılım:

İnsanlarda ortalama kararlı durum dağılım hacmi 6.3 l/kg'dır. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %24'tür.

Biyotransformasyon:

Risedronat sodyumun sistemik metabolizmasına ilişkin kanıtlar yoktur.

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarda 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 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 (t_{max} ~1 saat) ve 2.5 mg'dan 75 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben dozdan bağımsızdır.

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 istenmeyen olayların insidansı risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda kontrol hastaları ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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

görölmüş; 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

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

PEG 6000

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 efervesan tablet, strip (PE/Alüminyum/PET Kuşe Folyo) ambalaj içerisinde ambalajlanmıştır.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi

No:88 B Blok No:6 Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

240/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ