

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSEFİX COMBİ tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Her bir efervesan tablet 35 mg risedronat sodyum ve 2800 IU vitamin D₃ içermektedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Her bir efervesan tablet 1000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Sodyum karbonat	230 mg
Sodyum hidrojen karbonat	686.40 mg
Sorbitol (E 420)	30 mg
Aspartam (E 951)	30 mg

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Laktoz monohidrat	700.00 mg
Sodyum sakkarin	10.00 mg
Aspartam (E 951)	25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler şeklindedir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet beyaz veya beyaza yakın renkte düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen RİSEFİX COMBİ dozu, haftada bir kez bir 35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet alımından sonra takip eden 6 gün boyunca günde 1 kez bir 1000 mg kalsiyum efervesan tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Yiyecekler, risedronat sodyumun emilimini bozar, bu nedenle, yeterince emilebilmesi için hastaların risedronat sodyumu aşağıdaki şekillerde almaları gerekmektedir:

- Günün ilk yemeğinden ya da ilk içeceğinden (su dışında) en az 30 dakika önce,
- Günün herhangi bir saatinde alınan yiyecek ya da içeceklerden en az 2 saat ara ile veya yatmadan en az 30 dakika önce.

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

Risedronat sodyumun mideye geçişin kolaylaştırılması için, 35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet ayakta alınmalıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

RİSEFİX COMBİ ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Kreatinin klerensi \geq 30 mL/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RİSEFİX COMBİ'nin doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz yaş altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

RİSEFİX COMBİ'nin biyoyararlanımı, dağılım ve eliminasyonu gençlerde ve yaşlılarda (60 yaş üzeri vakalar) benzerdir. Bu durum ayrıca çok yaşlı gruba dahi olan 75 yaş ve üstü postmenopozal hastalarda da gösterilmiştir. Doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

RİSEFİX COMBİ, risedronat sodyum, kalsiyum, vitamin D₃ veya ilacın içerisinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

RİSEFİX COMBİ, hipokalsemi ve ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak) durumunda kullanılmamalıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Gebelik veya laktasyon durumlarında kontrendikedir.

RİSEFİX COMBİ, hipervitaminoz D, nefrolitiaz (böbrek taşı), ürolitiaz (idrar yolu taşı), böbrek yetmezliği, hiperkalsüri, hiperkalsemi, psödoparatiroidizm, dehidratasyon, gastrointestinal kanama, gastrointestinal tıkanma, ileus, konstipasyon (kabızlık), peptik ülser hastalığı veya renal yetmezlik durumlarında kontrendikedir.

Özofagus darlığı ve akalazya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormallikleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Doktor tavsiyesi dışında yüksek doz vitamin D ile birlikte kullanılmaz.

RİSEFİX COMBİ ayrıca 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalara da verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet

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.

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.

Polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren ilaçlar, yiyecek ve içecekler (su haricinde), risedronat sodyumun emilimini etkileyebileceğinden beraber alınmamalıdır. Hastaların risedronat sodyumun kanıtlanmış faydalarını görebilmeleri için risedronat sodyumu günün ilk yiyecek ya da içeceğinden en az 30 dakika önce ya da günün herhangi bir saatinde alınan yiyecek ya da içecekten en az iki saat ara ile almaları gerekmektedir.

Osteoporoz tedavisinde bisfosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğu ve/veya kırık varlığı ile ilişkilidir.

Osteoporozda bisfosfonat tedavisine başlamak için yaşın büyük olması veya kırılma için klinik risk faktörleri yalnız başına yeterli neden değildir.

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

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

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

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

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

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

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak) olan hastalar için risedronat sodyum

kullanımı önerilmez.

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

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.

Bifosfonat kullanan hastalarda kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, bu semptomlar nadiren şiddetli ve/veya güçsüzleştirici olmuştur. Semptomların başlama zamanı, tedaviye başladıktan bir gün sonrası ile aylar sonrasına kadar değişebilmektedir. Tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda semptomlar düzelmiştir. Aynı ilaç veya başka bir bifosfonat uygulandığında semptomların bazıları tekrar ortaya çıkabilir.

Vitamin D3 böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve kalsiyum ve fosfat seviyelerine olan etkisi izlenmelidir. Yumuşak doku kalsifikasyonu dikkate alınmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kolekalsiferol formundaki vitamin D normal metabolize olmaz, diğer vitamin D formu kullanılmalıdır.

Vitamin D içeren diğer ilaçlar reçete edilirken, risedronat sodyum/vitamin D₃ efervesan tablet dozu dikkate alınmalıdır. İlave vitamin D dozu tıbbi gözetim altında alınmalıdır. Böyle durumlarda serum kalsiyum seviyeleri ve üriner kalsiyum atılım sıklığı izlenmelidir.

D₃ vitamini düzensiz aşırı kalsitriol üretimiyle ilişkili hastalıkları olan (örn., lösemi, lenfoma, sarkoidozis) hastalara verildiğinde hiperkalseminin ve/veya hiperkalsiürinin şiddetini artırabilir. Bu hastalarda idrar ve serum kalsiyumu izlenmelidir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet

Uzun süreli tedavilerde, serum ve üriner kalsiyum seviyeleri takip edilmeli ve serum kreatinin ölçümleri yapılarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Özellikle birlikte kardiyak glikozid veya diüretik kullanan yaşlı hastalarda ve kalkül formuna yüksek eğilim gösteren hastalarda böbrek fonksiyon takipleri önemlidir.

Hiperkalsemi veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları durumunda kalsiyum ve vitamin D₃ tedavisi kesilmelidir.

Artmış hiperkalsemi riski nedeniyle osteoporozu olan immobilize hastalarda kalsiyum ve vitamin D₃ tedavisi dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli immobilizasyonda kalsiyum ve vitamin D₃ tedavisi kesilebilir ve hasta mobil hale gelene kadar sürdürülmelidir.

RİSEFİX COMBİ, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet

Aspartam için uyarı

Aspartam içerdiğinden fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum için uyarı

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet her dozunda 12,51 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol için uyarı

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet

Aspartam için uyarı

Aspartam içerdiğinden fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Laktoz için uyarı

1000 mg Kalsiyum efervesan tablette 2.04 mmol laktoz vardır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum için uyarı

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet

Risedronat sodyum ile yeterli etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak önemli etkileşim saptanmamıştır.

Günlük doz risedronat kullanılan Faz III osteoporoz çalışmalarında, hastaların sırasıyla %33 ve 45'inde asetilsalisilik asit veya non steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİ) kullanılmıştır. Haftada tek doz risedronat Faz III çalışmasında, hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında asetilsalisilik asit veya NSAİ ilaç kullanılmıştır. Düzenli asetilsalisilik asit veya NSAİ kullananlar arasında (haftanın 3 günü veya daha fazla) risedronatla tedavi edilen hastalarda üst gastrointestinal advers olayların insidansı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur.

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

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

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

H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri:

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

Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Vitamin D'nin, diğer D vitaminleri veya analogları ile birlikte kullanımı toksisite potansiyelini artırabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

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

Antikonvülsanlar, simetidin, tiazidler vitamin D katabolizmasını artırır.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet

Tiyazid diüretikler kalsiyumun üriner atılımını azaltmaktadır. Artmış hiperkalsemi riski nedeniyle, tiazid diüretikleri ile birlikte kullanımında serum kalsiyum seviyeleri düzenli bir şekilde izlenmelidir.

Sistemik kortikosteroidler kalsiyum absorpsiyonunu azaltmaktadır. Birlikte kullanımında, kalsiyum dozunun artırılması gerekebilir.

Kalsiyum karbonat birlikte kullanılan tetrasiklin preparatların absorpsiyonunu engelleyebilmektedir. Bu nedenle tetrasiklin preparatları kalsiyum karbonat-vitamin D₃ oral alımından en az 2 saat önce veya 4-6 saat sonra uygulanmalıdır.

Oksalik asit ve fitik asit kalsiyum iyonlu çözünmez komponentlerde kalsiyum absorpsiyonunu inhibe edebilmektedir. Hastalar yüksek konsantrasyonda oksalik asit ve fitik asit içeren besinler aldığında, 2 saat içinde kalsiyum ürünleri almamalıdır.

Birlikte sodyum florid kullanımında, gastrointestinal absorpsiyonu azaltacağından kalsiyum karbonat veya vitamin D₃ alımından en az 3 saat önce verilmelidir.

Kalsiyum tuzları T4 emilimini azaltabilir, bu nedenle levotiroksin kullananlarda 4 saat ara ile kullanılmalıdır.

Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozidlere karşı duyarlılık dolayısıyla kalp ritmi bozuklukları riski artabilir. Bu hastalarda EKG, kan ve idrardaki kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.

Kalsiyum içeren preparatlar kalsiyum kanallarını doyurarak Verapamil gibi kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliğini azaltabilir.

Atenolol gibi beta blokerlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokerlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.

Plazma konsantrasyonunu etkileyeceği için kalsiyum içeren diğer ilaçlar ve besinler ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Risedronat sodyum gebelik veya laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Risedronat gebelik döneminde uygulandığında ciddi doğum kusurlarına yol açabileceğinden, gebe kalma olasılığı olan kadınlarda uygun doğum kontrolü yöntemleri uygulanmalıdır.

Hayvanlar üzerinde çalışmalar gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/veveya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. RİSEFİX COMBİ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D₃ düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak Vitamin D'nin fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda risedronat sodyum kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RİSEFİX COMBİ, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

RİSEFİX COMBİ, gebelik sırasında ancak beklenen yararların fetüs üzerindeki olası risklerinden fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravalyüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden, Vitamin D'nin aşırı doz alınmasından kaçınılmalıdır.

Gebelik döneminde günlük alınması gereken kalsiyum dozu 1000-1300 mg'dır. Kalsiyumun günlük dozu 1500 mg'ı aşmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlardaki çalışmalar, risedronat sodyumun düşük miktarda anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Risedronat emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Kalsiyum ve Vitamin D₃ anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak 1000 mg Kalsiyum tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. 1000 mg Kalsiyum emzirme döneminde kullanılabilir. Bu sebeple emzirilen çocuğa Vitamin D verileceği zaman bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilité

Hayvanlar üzerinde risedronat ile yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Kalsiyum ve vitamin D₃ ile yapılan çalışmalar üreme yeteneği üzerine etkisi bulunmadığını belirtmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet

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 ilişkisi olası istenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

İstenmeyen olayların çoğu hafif veya orta şiddette olarak değerlendirilmiştir ve tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Ekimoz, anemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Depresyon, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk (insomnia), endişe (anksiyete), nevralji, vertigo (baş dönmesi), hipertoni, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarakt, konjunktivit

Yaygın olmayan: İritis

Bilinmiyor: Uveit

Kulak hastalıkları

Yaygın: Otitis media

Solunum sistemi bozuklukları

Yaygın: Farenjit, rinit, dispne, pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, ishal, midede gaz, gastrit, gastrointestinal bozukluk, rektal bozukluk.

Seyrek: Duodenit ve glossit.

Hepato-biliyer hastalıkları

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler olduğu da rapor edilmiştir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Kızarıklık, isilik, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Artralji, eklem bozukluğu, miyalji, kemik ağrısı, kemik bozukluğu, bacak krampları, bursit, tendon bozukluğu

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

Ürogenital sistem bozuklukları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, sistit

Genel bozukluklar

Yaygın: Enfeksiyon, sırt ağrısı, ağrı, karın ağrısı, ense ağrısı, asteni, göğüs ağrısı, herni (fitik)

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet

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).

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Şişkinlik, kabızlık, diyare, dispepsi, flatulans, bulantı, karın ağrısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi ve hiperkalsüri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Pruritus, raş ve ürtiker*

*Özellikle alerji öyküsü olan hastalarda ürtiker rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet

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 hasta kusmaya teşvik edilmemeli ve hasta tamamen dik tutulmalıdır.

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

D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

Belirtiler: Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi >12 mg/dL'ye (>3.00 mmol/L) kadar çıkınca duygusallıkta artış, konfüzyon, deliryum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de QTc aralığının kısalması olduğu görülür ve kardiyak aritmi meydana gelebilir. 18 mg/dL'ye (4.50 mmol/L) kadar ulaşan hiperkalsemik şok, renal yetmezlik ve ölüme sebep olabilir.

Tedavi: Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir; orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda İ.V izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya İ.V fosfat uygulanır.

Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlanabilir.

Kardiyak aritmiler, kardiyak monitorizasyon eşliğinde düşük dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar ve Kalsiyum (ardışık preparatlar)

ATC kodu: M05BB

Risedronat sodyum

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.

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

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

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

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

- İki plasebo kontrollü çalışmaya (n =3661) başlangıçta vertebra kırıkları olan postmenopozal 85 yaş altı kadınlar (n = 3661) dahil edilmiştir. Üç yıl boyunca günde

5 mg dozda verilen risedronat, kontrol grubuna göre yeni vertebra kırığı oluşma riskini azaltmıştır. En az 2 veya 1 vertebra kırığı olan kadınlarda bağıl riskte azalma sırasıyla %49 ve %41 oranında bulunmuştur (risedronatla yeni vertebra kırığı insidansı sırasıyla %18.1 ve %11.3 iken plaseboyla sırasıyla %29.0 ve %16.3'dür). Tedavinin yararı, birinci tedavi yılı sonu gibi erken bir dönemde görülmüştür. Başlangıçta birçok kırığı olan kadınlarda da tedavinin yararları gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre günde 5 mg risedronat ayrıca yıllık boy kısaltmalarını da azaltmıştır.

- Diğer iki plasebo kontrollü çalışmaya başlangıçta vertebra kırıkları olan ve olmayan 70 yaş üstü postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir. Yaşları 70-79 arası kadınlarda femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) T-skoru ≤ -3 SS (NHANES'e göre üreticinin aralığı -2.5 SS) olarak saptanmış ve en az bir ilave risk faktörünün bulunduğu tespit edilmiştir. 80 yaş ve üstü kadınların çalışmaya dahil edilme kriterleri, en azından bir iskelet dışı risk faktörünün bulunması veya femur boynunda düşük kemik mineral yoğunluğu bulunması olarak belirlendi. İki tedavi grubu (2.5 mg ve 5 mg) birlikte incelendiğinde, plaseboya göre risedronatın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkin olduğu anlaşılmıştır. Aşağıdaki sonuçlar klinik uygulama ve osteoporozun güncel tanımlamalarına göre belirlenmiş alt grupların *a-posteriori* analizine dayanmaktadır.
- Femur boynu KMY T-skoru ≤ -2.5 SS (NHANES III) ve başlangıçta en azından bir vertebra kırığı olan hasta alt grubuna 3 yıl boyunca verilen risedronat, kontrol grubuna göre kalça kırıkları riskini %46 oranında azaltmıştır (risedronat 2.5 ve 5 mg kombine grubunda kalça kırıklarının insidansı %3.8, plaseboda ise %7.4 olarak saptanmıştır).
- Elde edilen veriler çok yaşlılarda (≥ 80 yaş) bu bulgulara göre daha kısıtlı bir korunma sağlandığını düşündürmektedir. Bu durum artan yaşla birlikte kalça kırığında iskelet dışı faktörlerin giderek artan önemine bağlı olabilir. Bu çalışmalarda ikincil sonuçlar olarak analiz edilen veriler, başlangıçta vertebra kırığı olan ve olmayan hastalarda yeni vertebra kırıkları riskinde bir azalma olduğunu göstermiştir.
- Üç yıl boyunca günde 5 mg dozlarda verilen risedronat bel omurgası, femur boynu, trokanter ve el bileğinde kemik mineral yoğunluğunu artırmış ve kontrol grubuna göre radius kemiği gövdesinin orta segmentinde kemik mineral yoğunluğunu korumuştur.
- Üç yıl günde 5 mg risedronatla tedavi sonrası bir yıllık takipte risedronatın kemik üzerine etkisi hızla geri dönmüştür.
- 2-3 yıl boyunca günde 5 mg risedronatla tedavi edilen postmenopozal kadınlardan elde edilen kemik biyopsisi örnekleri kemik yapım-yıkım hızında beklendiği gibi orta

derecede bir azalma olduğunu göstermiştir. Risedronat tedavisi sırasında oluşan kemikte katmanlı yapı ve kemik mineralizasyonu normal bulunmuştur. Osteoporozlu kadınların omurlarında osteoporoza bağlı kırıkların insidansında azalmayla birlikte bu veriler, risedronatın kemik kalitesi üzerine olumsuz etkilere sahip olmadığını göstermektedir. Risedronat grubunda sık olmayarak duodenit gözlenmiş olmasına rağmen birçok ağır gastrointestinal bozukluğu olan hem risedronat hem de kontrol grubu hastalarda endoskopik bulgular mide, duodenum veya özofagus ülserlerine ilişkin belirtilerin tedaviye bağlı olup olmadığını gösterememiştir.

Erkeklerde Osteoporozun Tedavisi

Osteoporozlu erkeklerde, risedronat sodyum 35 mg haftalık dozun etkinliği çalışması yapılmıştır (2 yıl süreli, yaş ortalaması 36 olan 284 hastada, çift kör-plasebo kontrollü çalışma (risedronat sodyum 35 mg n= 191)). Ek olarak kalsiyum ve vitamin D alınmıştır.

Risedronat sodyum tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay içerisinde KMY’da artış gözlemlenmiştir. Haftalık olarak risedronat sodyum 35 mg kullanımının, 2 yıllık tedavide hastalarda bel omuru, femoral trokanter ve total kalça KMY ortalamasında plaseboya oranla artış gözlenmiştir. Kırık önleyici etkinlik bu çalışmada araştırılmamıştır.

Risedronat sodyumdaki kemik etkinliği erkek ve kadınlarda aynıdır.

Kalsiyum

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan mineral olup kemik, diş, sinir, kas, kalp kası fonksiyonlarında ve kanda pıhtılaşma mekanizması üzerinde önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının düzenli işlevi için gerekli bir esansiyel mineraldir. Plazmada kalsiyum 8.5–10.4 mg/dL arasında bulunmaktadır. Albumin başta olmak üzere, serumdaki konsantrasyonun %45’i plazma proteinlerine bağlanır. Serumdaki konsantrasyonun %10’u ise sitrat ve fosfat gibi anyonik tamponlarla kompleks oluşturur.

Oral yoldan kalsiyum alınması, kalsiyum eksikliğinde iskeletin yeniden mineralizasyonunu sağlar.

Vitamin D₃

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferoldür (D₂ vitamini). Bu madde bir ön vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole

ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferole (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidrosillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)₂D₂ vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D₃ vitamini). Bu madde dışarıdan alınmaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5α-kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün cildin güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole [1,25-(OH)₂D₃ vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20-50 pg/mL kadardır; vitamin D'den oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde, bağırsaktan kalsiyum emilimini artıran etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferolden gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol, kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin toplam kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5-2 gün geçmesi gerekir. Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D₃ vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D₃ vitamini, olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve kas kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, dış çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D₃ vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir. Sağlıklı bireylerin 'günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar' ve 'günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)' aşağıdaki gibidir:

	1-3 Yaş	4-8 Yaş	Erişkin Kadın	Erişkin Erkek	Gebelik Dönemi	Emzirme Dönemi
Kalsiyum (mg)	500 2500*	800 2500*	1000- 1300 2500*	1000- 1300 2500*	1000- 1300 2500*	1000- 1300 2500*
D Vitamini (IU)	200 2000*	200 2000*	200-600 2000*	200 2000*	200 2000*	200 2000*

* Üst Limit

5.2. Farmakokinetik özellikler

Risedronat sodyum

Emilim:

Bir oral dozdan sonra emilimi oldukça hızlıdır (t_{maks} yaklaşık 1 saat). Tabletten ortalama biyoyararlanımı %0.63 olup, risedronat yiyeceklerle birlikte verildiğinde bu oran azalmaktadır. Biyoyararlanım erkekler ve kadınlarda 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 ilişkin kanıtlar yoktur

Eliminasyon:

Emilen 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:

Risedronatın emilimi doğrusal değildir. Çalışılan doz aralığında (tekil dozlu çalışmada: 2.5-3.0 mg; çoklu dozlu çalışmalarda günde 2.5-5 mg ve haftada 50 mg'lık doza kadar) emilim oranı dozlardan bağımsızdır.

Kalsiyum

Emilim:

İyonize kalsiyumun Emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözülmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal Emilimi artar. Asidik ortam kalsiyum çözümlülüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun Emilimi hormon denetimi altındadır. Emilim oranı yaşla birlikte azalır, hipokalsemik durumlarda ise artar. Normal erişkinlerde emilen (ortalama 360 mg) kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), bağırsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığı için net Emilim 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla atılan miktara eşittir.

Dağılım:

Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000 mg) kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu oluşturur. Kemiklerle, vücut sıvıları arasında sürekli kalsiyum sirkülasyonu söz konusudur; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum gebelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek vücuttan atılır.

Eliminasyon:

İyonize kalsiyumun %80'i feçes ile, geri kalan kısmı da idrarla atılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı laktasyon sırasında süte karışır, ayrıca çok az bir miktarı ter ile atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kalsiyum Emilimi, Vitamin D miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

Vitamin D₃

Emilim:

D₂ ve D₃ vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid Emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D₃ vitamini daha çabuk ve daha fazla emilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin Emilimi azalır. Emilen D vitaminlerinin büyük kısmı şilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25(OH)2D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir D vitamini-bağlayan protein tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon

karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir, bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25-(OH)₂ metabolitinininki 3-5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin depo görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu depo sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferole dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı kontrol altında değildir ve 1,25-(OH)₂D₃ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımında 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin güneşe fazla maruz kalması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm yavaşlar. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferolün ve kalsiferolün metabolize edilmesi yavaşladığından ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25-hidroksi türevi D vitamini bağlayan proteine en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır. İkinci basamak, 1-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubulusta olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-(OH)₂D₃) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desidua, cilt ve granülomatöz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin ana düzenleyicisi Paratiroid hormon (PTH) ve enzimin substratı olan 1,25-(OH)₂D₃'dür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-(OH)₂D₃ oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)₂D₃ ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar. Ayrıca, 1,25-(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatemi, 1-hidroksilazı uyarır; hiperfosfatemi ise bu enzimi baskılar. Söz konusu enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde baskılanabilir.

Eliminasyon:

D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girerler.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet

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 fetüslerinin 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.

Vitamin D, özellikleri iyi bilinen ve yaygın kullanılan maddelerdir. Uzun süredir klinik çalışmalarda ve tedavilerde kullanılmaktadır. Toksikite, genellikle kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi sonucunda gelişir.

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet

Kalsiyum karbonat özellikleri iyi bilinen ve yaygın kullanılan maddelerdendir. Uzun süredir klinik çalışmalarda ve tedavilerde kullanılmaktadır. Toksikite, genellikle kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi sonucunda gelişir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

35 mg Risedronat sodyum / 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Peg 6000

Aspartam (E 951)

Limon aroması

1000 mg Kalsiyum efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum sakkarin

Laktoz monohidrat

Povidon K25

Aspartam (E951)

Peg 6000

Portakal aroması

Simetikon Emülsiyon

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RİSEFİX COMBİ Tedavi Paketi ; Risedronat Sodyum 35 mg/ 2800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet (4 efervesan tablet), strip ambalajda ve 1000 mg Kalsiyum efervesan tablet (24

efervesan tablet), plastik tp silika jelli plastik kapak ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. řti

Adresi: General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İř Merkezi Bağımsız Bölüm 2/12 Zeytinburnu/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

240/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ