

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSTEOMOL COMBİ tedavi paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

Risedronat sodyum 35 mg

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Kalsiyum 1200 mg

(3000 mg kalsiyum karbonat'a eşdeğer)

Vitamin D<sub>3</sub> 800 IU

#### Yardımcı madde(ler):

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

Sodyum karbonat 230 mg

Sodyum hidrojen karbonat 698 mg

Sorbitol (E 420) 30 mg

Aspartam (E 951) 30 mg

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Laktoz monohidrat 353,20 mg

Sodyum hidrojen karbonat 350,00 mg

Sodyum siklamat 70,00 mg

Sodyum sakkarin 30,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler şeklindedir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet beyaz veya beyaza yakın renkte düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

## **4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

Postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

#### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen OSTEOMOL COMBİ dozu, haftada bir kez bir 35 mg Risedronat efervesan tablet alınımından sonra takip eden 6 gün boyunca günde 1 kez bir 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> 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 geçişi kolaylaştırılması için ayakta alınmalıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

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

##### **Böbrek yetmezliği:**

OSTEOMOL 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 OSTEOMOL COMBİ'nin doz ayarlamasına gerek yoktur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

On sekiz yaş altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenirliliği belirlenmemiştir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

OSTEOMOL COMBİ, risedronat sodyum, kalsiyum, vitamin D<sub>3</sub> veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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

Gebelik veya laktasyon durumlarında kontrendikedir.

OSTEOMOL 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.

Doktor tavsiyesi dışında yüksek doz vitamin D ile birlikte kullanılmaz.

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

35 mg Risedronat sodyum 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.**

Polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren ilaçlar, yiyecek ve maden suyu gibi 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

linik 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.

Ağır 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

#### Aspartam için uyarı

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet aspartam içermektedir. Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

#### Sodyum için uyarı

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet her dozunda 12,76 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Sorbitol için uyarı

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet

Böbrek taşı ve hiperkalsüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu en fazla mide asit salgısının olmadığı hastalarda görülmektedir; fakat bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir. Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesini takip etmek amacıyla protein seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür. Kardiyak glikozitleri kullanan hastalar hiperkalsemiden korunmalıdır.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet, 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.

#### Laktoz için uyarı

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablette 1,03 mmol laktoz vardır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Sodyum için uyarı

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet her dozunda 4,67 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

35 mg Risedronat sodyum 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 düşük oranda proteinlere bağlanır.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet

Yüksek dozlarda kalsiyumun tiazid diüretikleri ile birlikte kullanımı hiperkalsemi riskini artırabilir. Vitamin D'nin, diğer D vitaminleri veya analogları ile birlikte kullanımı toksisite potansiyelini artırabilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> ile birlikte kullanıldıklarında, tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin, bifosfonatların emilimi ve etkinlikleri azalabilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.

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

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> ile diğer ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.

Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozitlere 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 blokörlerinin etkinliğini azaltabilir.

Atenolol gibi beta blokörlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokörlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> çinkonun Emilimini azaltabilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub>, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.

Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

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 tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## **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/ve veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. OSTEOMOL COMBİ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D<sub>3</sub> 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.

OSTEOMOL COMBİ, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

OSTEOMOL 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.

### **Laktasyon dönemi**

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

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> emzirme döneminde kullanılabilir. Bu sebeple emzirilen çocuğa Vitamin D verileceği zaman bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Üreme yeteneđi/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde risedronat ile yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Kalsiyum ile yapılan çalışmalar üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmadığını belirtmiştir.

Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda, yüksek dozlarda alınan vitamin D'nin üreme üzerine toksik etki göstermiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerine etkisi gözlenmemiştir.



#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

35 mg Risedronat sodyum 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:

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 hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: İritis\*

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

Seyrek: Glossit, özofageal yapışıklık

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas iskelet ağrısı

#### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: anormal karaciğer fonksiyon testleri\*

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

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda günde 5 mg risedronat sodyum (n= 480) ve haftada 35 mg risedronat sodyumu (n=485) karşılaştıran bir yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada genel güvenilirlik profilleri benzerdir. Aşağıdaki ilave advers olaylar araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olması mümkün ya da muhtemel advers olaylar olarak bildirilmiştir (insidans

35 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): gastrointestinal rahatsızlık (%1.6 vs %1.0) ve ağrı (%1.2 vs %0.8).

Osteoporozlu erkeklerdeki 2 yıllık çalışmada, toplam güvenlik ve tolere edilebilirlik tedavi ve plasebo gruplarında benzerdir. Bir önceki çalışmada kadınlarda gözlenen advers olaylar geçerlidir.

### **Laboratuvar bulguları:**

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

Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir (sıklık bilinmemektedir):

### **Göz hastalıkları**

İritis, üveit

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çene osteonekrozu

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

Anjiyoödem, yaygın döküntü, saç dökülmesi, 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.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Anafilaktik reaksiyon

### **Hepato- biliyer hastalıklar**

Ciddi hepatik hastalıklar. Bildirilen olguların çoğunda hastalar hepatik bozukluklara neden olan ürünler ile de tedavi edilmiştir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> 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).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve hipofosfatemi

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Kabızlık, flatülans, bulantı, karın ağrısı, ishal

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

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

Ayrıca kalsiyum-vitamin D<sub>3</sub> kullanan hastalarda nadiren de olsa baş ağrısı, süt alkali sendromu ya da aşırı kullanıma bağlı olarak böbrek taşı, iştahsızlık, rebound asit salımı, şişkinlik, laksatif etki, kusma, ağız kuruluğu, peptik ülser, geğirme, gastrik aşırı salgı, kemik ağrısı, kas zafiyeti, uyku hali ve konfüzyon görülebilir. Yüksek doz alan hastalarda veya böbrek diyalizi gören hastalarda alkaloz oluşabilir. Fosfat bağlayıcı olarak uzun süre kullanıldığında bazen doku kalsifikasyonu görülebilir. Gece idrara çıkmada artış, metalik tat gibi yan etkiler görülebilir. Doz önerileri dikkatle uygulanırsa uzun süreli kullanımda hiçbir yan etki görülmez.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

35 mg Risedronat sodyum 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 magnezyum, kalsiyum veya alüminyum içeren antiasitler veya süt verilmelidir. Önemli miktardaki doz aşımı olgularında emilmemiş risedronat sodyumun uzaklaştırılması için mide lavajı yapılması düşünülebilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> 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 duygusalılıkta 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.

D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir.

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: Kemik yapısını ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar.

ATC kodu: M05BB04

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 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 (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  $\leq -3$  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  $\leq -2.5$  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 ( $\geq 80$  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. Albümin 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 D<sub>3</sub>

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferoldür (D<sub>2</sub> 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 hidroksillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D<sub>3</sub> vitamini). Bu madde dışarıdan alınamaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5 $\alpha$ -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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (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 D<sub>3</sub> vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D<sub>3</sub> 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, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D<sub>3</sub> 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 çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün 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 D<sub>3</sub>

### Emilim:

D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (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)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 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 tubuluslarda olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) 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  $1,25-(OH)_2D_3$ 'dür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi  $1,25-(OH)_2D_3$  oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır.  $1,25-(OH)_2D_3$  ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar. Ayrıca,  $1,25-(OH)_2D_3$  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  $1,25(OH)_2D_3$  enterohepatik dolaşıma girerler.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Normal 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**

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.

Kalsiyum / Vitamin D<sub>3</sub>

Kalsiyum karbonat ve 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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Peg 6000

Aspartam (E 951)

Limon aroması

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet:

Sitrik asit anhidrus

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum siklamat

Laktoz monohidrat

Sodyum sakkarin

Povidon K25

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.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

OSTEOMOL COMBİ tedavi paketi; 35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet (4 efervesan tablet, strip ambalajda) ve 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D<sub>3</sub> efervesan tablet (24 efervesan tablet, plastik tüp 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 önlemler**

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2 Tozkoparan Güngören / İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

235/4

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 20.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**