

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONEPLUS D3 75 mg/2800 IU efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Risedronat sodyum	75 mg
Vitamin D3	2800 IU

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat	230 mg
Sodyum hidrojen karbonat	679.4 mg
Sorbitol (E 420)	30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde önerilen BONEPLUS D3 dozu, bir ayda ardışık iki gün alınan 75 mg/2800 IU efervesan tablettir.

##### Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler risedronat sodyumun emilimini bozar. Bu nedenle, yeterince emilebilmesi için hastaların BONEPLUS D3'ü 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.

BONEPLUS D3 75mg /2800 IU efervesan tableti almayı unutan hastalar, bir sonraki ayın dozuna 7 günden fazla zaman var ise ertesi gün sabah BONEPLUS D3 75 mg/2800 IU efervesan tableti almalıdır. Daha sonra hastalar bir ayda ardışık iki gün BONEPLUS D3 75 mg/2800 IU tableti almaya devam etmelidir.

Eğer bir sonraki ayın dozuna 7 günden az süre kalmış ise, hastalar normal aylık doz zamanına kadar beklemeli ve sonrasında hastalar BONEPLUS D3 75 mg/2800 IU efervesan tableti iki gün süre ile almalıdır.

Aynı haftada üç tablet alınmamalıdır.

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

BONEPLUS D3'ün mideye geçişini kolaylaştırılmak için ayakta alınmalı ve 30 dakika süresince yatılmamalıdır.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Risedronat sodyumun hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. BONEPLUS D3'ün 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:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

On sekiz yaş altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

BONEPLUS D3'ün biyoyararlanımı, dağılım ve eliminasyonu gençlerde ve yaşlılarda (60 yaş üzeri vakalar) benzerdir. Doz ayarlanmasına gerek yoktur.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

BONEPLUS D3,

- Risedronat sodyum'a, vitamin D3'e veya ilacın içerisinde yer alan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Hipokalsemi durumunda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) olan hastalarda,
- Hipervitaminöz D durumlarında,
- Gebelik ve laktasyon döneminde,
- Özofagus darlığı ve akalazya gibi özofageal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde kontrendikedir.

### 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.**

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

Tüm hastalarda, özellikle kemik yıkımı belirgin olarak artmış paget hastalığı olan kişilerde, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dak) olan hastalar için risedronat sodyum kullanımı önerilmez.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimi ile etkileşir ve BONEPLUS D3 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). 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 içekten en az iki saat ara ile almaları gerekmektedir.

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

Böbrek yetmezliğinde idrarda kalsiyum atılımı azaldığından, bu hastalarda BONEPLUS D3 dikkatli kullanılmalı ve ilacın kalsiyum ve fosfat dengesine etkisi izlenmelidir.

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 sonra en az 30 dakika boyunca, dik durumda durmaları mümkün olmayan hastalarda risedronat dikkatli kullanılmalıdır; 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalara verilmemelidir. İlaç alımından sonra 30 dakika boyunca yatılmamalıdır.

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 kaçınmalıdır. 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.

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir.

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

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

Bu tıbbi ürünün her dozunda 12.42 mmol (285.65 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Her bir BONEPLUS D3 efervesan tablet sorbitol ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Risedronat sodyum

Risedronat sodyum ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak anlamlı etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı faz III osteoporoz çalışmalarında asetil salisilik asit kullanım oranı %33, nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı %45 olarak bildirilmiştir.

Risedronat sodyumun postmenopozal kadınlara haftada bir gün uygulanarak yürütülen faz III çalışmasında, asetilsalisilik asit veya NSAİİ kullanımı sırasıyla %57 ve %40 olarak bildirilmiştir. Düzenli asetil salisilik asit veya NSAİİ kullanan (haftada 3 veya daha fazla gün) hastalar arasında üst gastrointestinal sistemde görülen yan etki insidansı risedronat sodyum alan grupta ve kontrol grubu arasında 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 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 proteinlere düşük oranda bağlanır.

H<sub>2</sub> reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri:

H<sub>2</sub> 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.

Kolekalsiferol (Vitamin D3)

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

Antikonvülsanlar, simetidin, tiazidler vitamin D katabolizmasını artırır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

BONEPLUS D3 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)**

BONEPLUS D3'ün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların BONEPLUS D3 alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer BONEPLUS D3'ün anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa BONEPLUS D3 hamilelik sırasında kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

BONEPLUS D3 gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

##### **Laktasyon dönemi**

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Vitamin D3 anne sütü ile atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BONEPLUS D3 tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BONEPLUS D3 tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme toksisitesinde klinik kullanıma yakın dozlarda fetüslerin sternum ve/veya kafataslarında osifikasyon değişiklikleri ve hipokalsemi gözlenmiştir. Farelerde 3.2 mg/kg/gün, tavşanlarda ise 10 mg/kg/gün dozlarda teratojenite görülmemiştir. Daha yüksek dozlar maternal toksisite nedeniyle denenmemiştir. Vitamin D'nin yüksek dozları ile yapılan hayvan çalışmaları, hiperkalsemi ve üreme toksisitesi göstermiştir.

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

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Risedronat sodyum

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

36 ay boyunca risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen osteoporozlu postmenopozal kadınlarla yapılan faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir:

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 bozuklukları**

Yaygın: Konjunktivit

Yaygın olmayan: İritis\*

Seyrek: Sklerit, episklerit

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Konstipasyon, dispepsi, bulantı, kusma, 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 daha önceden yapılan klinik çalışmalardaki advers olay/laboratuvar/yeniden maruz kalma bulguları esas alınmıştır.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda günde 5 mg risedronat sodyum (n= 613) ve ayda iki 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 hastalıkları**

İritis, üveit

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

Çene osteonekrozu

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

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

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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 sodyumun doz aşımı durumunda uygulanacak tedavi ile ilgili spesifik bilgi yoktur. Risedronat sodyumun önemli miktarda doz aşımını takiben hastaların serum kalsiyum düzeylerinde azalma beklenebilir. Bu hastaların bir kısmında da hipokalsemi belirti ve semptomları görülebilir. Risedronatın bağlanması ve absorpsiyonunun azaltılması için magnezyum, kalsiyum ya da alüminyum içeren antasitler ya da süt verilmelidir. Önemli miktarda doz aşımı olduğunda, absorbe edilmeyen ilacın vücuttan uzaklaştırılabilmesi için gastrik lavaj uygulanması düşünülebilir.



Oral doz aşımına bağlı olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve mide bozukluğu, mide yanması, özofajit, gastrit ya da ülser gibi üst gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Özofajial iritasyon riskinden dolayı 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.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar

ATC kodu: M05B

Etki mekanizması:

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.

Kolekalsiferol (D3 vitamini)

Kolekalsiferol D vitamininin vücutta doğal olarak sentezlenen formudur. Deride bulunan 7-dehidrokolesterol, ultraviyole ışınların etkisiyle D3 vitamini dönüşür. Bu olay, enzimatik olmayan izomerizasyon ile D3 vitamini oluşumuna kadar devam eder.

Yeterli oranda güneş ışığına maruz kalınmadığında, D3 vitamini alınması gereklidir, esansiyel bir besindir. Deri ve besinler yoluyla temin edilen D3 vitamini, karaciğerde etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (kalsitriol) dönüştürülür. 1,25-dihidroksikolekalsiferol serum kalsiyumunu, böbrekten kalsiyum ve fosfat atılımını, kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu düzenlediği gibi, hem kalsiyum hem de fosfatın bağırsak absorpsiyonunu artırır. D vitamini normal kemik oluşumu için gereklidir. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, irritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve adele kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D vitamini eksikliğinden dolayı olabilir. Daha ileri eksiklik vakalarında sekonder hiperparatiroidizm, hipofosfatemi, proksimal adele zayıflaması ve osteomalazi, osteoporozlu kişilerde düşme ve kırıkların artması riski meydana gelir. Bu, vitamin D3'ün kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir öneme sahiptir.

Farmakodinamik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik kütlesini ve biyomekanik iskelet gücünü arttırdığı gösterilmiştir. Risedronat sodyumun aktivitesi farmakodinamik ve klinik çalışmalarda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ölçülmesi ile doğrulanmıştır. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda, bir ayda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerin azaldığı ve 3-6 ayda en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir. İki yıllık bir çalışmada kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerindeki (idrarda kollajen çapraz bağlı N telopeptit ve kemiğe özgü serum alkalın fosfat) azalma 24 ay süreyle ayda 2 gün 75 mg tablet ve günde bir defa 5 mg risedronat sodyum tablet için benzerdir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kitlesi, erken menopo, 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 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 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 kışalmasını 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  $\geq 80$  yaşındaki kadınlar çalışmaya alınabilmişlerdir. Risedronat sodyumun plaseboya kıyasla etkinliği, iki tedavi grubu (2.5 mg ve 5 mg) verileri ile havuz oluşturulduğunda anlamlı farka ulaşmıştır.

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

- Femur boynu KMY T-skoru  $\leq -2.5$  SS (NHANES III) olan ve başlangıçta en az bir vertebral kırığı bulunan hastaların alt grubunda, 3 yıl süreyle verilmiş olan risedronat sodyum kontrol grubuna göre kalça kırıklarının riskini %46 azaltmıştır (kombine risedronat sodyum 2.5 ve 5 mg gruplarında kalça kırıklarının insidansı %3.8, plasebo %7.4);
- Veriler daha yaşlılarda ( $\geq 80$  yaş) bundan daha sınırlı olan bir korunma gözlemlenebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, artan yaşla birlikte kalça kırığı için iskelet dışı faktörlerin öneminin artmasına bağlı olabilir. Bu çalışmalarda sekonder sonlanım noktası olarak analiz edilen veriler vertebral kırığı olmayan, düşük femur boynu KMY'si bulunan hastalarda, vertebral kırığı olan ve olmayan düşük femur boynu KMY'si bulunan hastalarda yeni vertebral kırıklarının riskinin azaldığını göstermiştir.
- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lumbar 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 doğrulamıştır. Risedronat sodyum tedavisi sırasında oluşan kemik normal lamellar yapıda ve mineralizasyonda 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 gruptan hem de kontrol grubundan orta derecede ve ciddi gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastadan elde edilen endoskopik bulgular tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus 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'de istatistiki olarak daha yüksek artış gözlenmiştir.

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

BONEPLUS D3 risedronat sodyum ve kolekalsiferol (Vitamin D3) içerir.

Risedronat sodyum

#### Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır (tmaks ~1 saat) ve incelenen doz aralığı içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması, 2.5 - 30 mg; çoklu doz çalışmaları günde 2.5 – 5 mg ve ayda ardarda iki gün alınan 75 mg doza kadar). Tabletten ortalama oral biyoyararlanımı % 0.63'tür ve yiyeceklerle birlikte alındığında azalmaktadır. Risedronat tabletten uygulanmasından 30 dakika veya bir saat sonra sabah kahvaltısı yapıldığında, dozdan sonra 4 saat aç kalındığındaki biyoyararlanım ile karşılaştırıldığında biyoyararlanım sırasıyla %50 ve %30 azalmıştır. 75 mg risedronat tablet sert su ile yutulduğunda, yüksek kalsiyum içerikli su (sert su) veya yumuşak su ile karşılaştırıldığında biyoyararlanımın yaklaşık %60 azaldığı gösterilmiştir. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

#### Dağılım:

Dağılımın ortalama kararlı durum hacmi insanlarda 6.3 L/kg'dır. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %24'tür.

### Biyotransformasyon:

Risedronatın sistemik metabolizması ilişkin kanıtlar yoktur.

### Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarla atılmış ve intravenöz olarak uygulanan dozun %85'i 28 günde idrarda geri kazanılmıştır. 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 (tmaks ~1 saat) ve 2.5 mg'dan 75 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben dozdan bağımsızdır.

### Kolekalsiferol

#### Emilim:

Bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir yemekten iki saat önce alındığında serum-konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA<sub>0-120saat</sub>) D3 vitamini için 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D3 vitamininin maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) 5.9 ng/mL olmuş ve maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12 saatte (tmaks) ulaşmıştır. BONEPLUS D3 içindeki 2800 IU D3 vitamininin biyoyararlanımı D3 vitamininin tek başına verildiği zamanki ile benzerdir.

#### Dağılım:

Emilimin ardından vitamin D3 kanda şilomikronların içine girer. Hızla karaciğere dağılır ve 25-hidroksi vitamin D3'e metabolize olur. Az miktarda adipoz dokuya dağılır ve daha sonra dolaşıma salınmak için burada vitamin D3 olarak depo edilir. Dolaşıma geçen Vit D3 vitamin D-bağlama proteinine bağlanır.

### Biyotransformasyon:

Vitamin D<sub>3</sub> hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur ve ardından böbreklerde biyolojik olarak aktif formu olan 1,25–dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'e metabolize olur. İkinci hidroksilasyon, eliminasyondan önce görülür. D<sub>3</sub> vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

### Eliminasyon:

Radyoaktif D<sub>3</sub> vitamininin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, 48 saat sonra radyoaktivitenin ortalama üriner atılımı %2.4 ve 4 gün sonra radyoaktivitenin ortalama dışkı ile atılımı %4.9 olmuştur. Her iki durumda da, atılan radyoaktivitenin hemen hepsi ana ilacın metabolitleridir. BONEPLUS D<sub>3</sub>'ün oral bir dozunu takiben serumdaki D<sub>3</sub> vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **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 sistemde görülen istenmeyen olayların insidansı risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda kontrol hastaları ile benzerdir.

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

Sıçan ve köpeklerde yapılan toksikoloji çalışmalarında, sıçanlardaki histolojik değişiklikler ile başlıca enzim artışları olmak üzere, risedronat sodyum dozuna bağlı olarak karaciğer toksik etkileri görülmüştür. Bu gözlemlerin klinik ilgisi bilinmemektedir. Sıçan ve köpeklerde insan terapötik maruziyetinin üzerindeki maruz kalmalarda testiküler toksisite meydana gelmiştir. Doza bağlı üst solunum yolu olayları kemirgenlerde sıklıkla not edilmiştir. Diğer bisfosfonatlarda da benzer etkiler görülmüştür. Kemirgenler üzerinde yapılan daha uzun süreli çalışmalarda, bulguların klinik önemi belirsiz olmasına karşın, alt solunum yolu üzerinde de

etkiler görülmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlarda, üreme toksisite çalışmalarında muamele edilen sıçanların fetüslerinin sternumunda ve/veya kafatasında osifikasyon değişiklikleri ve doğum yapmasına izin verilen gebe farelerde hipokalsemi ve ölümler görülmüştür. Teratojen belirtisi sıçanlarda 3.2 mg/kg/günde ve tavşanlarda 10 mg/kg/günde görülmemiş olmasına karşın sadece az sayıda tavşandan bilgi elde edilmiştir. Maternal toksisite daha yüksek dozda testleri engellemiştir. Genotoksisite ve karsinojenite üzerindeki çalışmalar insanlar için herhangi özel risk göstermemiştir.

Hayvan çalışmalarında yüksek dozda kolekalsiferolün üreme toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Sitrik asit anhidr

Sodyum karbonat

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E 420)

Polietilen glikol

Sukraloz (E 955)

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**

6 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Maltepe Mah. G. Ali Gürcan Cad.

Merter İşm. Bağ. Böl.No: 2/14

Zeytinburnu / İstanbul

Telefon: 0 212 481 67 38

Faks: 0 212 481 67 38

e-mail: [info@optoilac.com.tr](mailto:info@optoilac.com.tr)

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

233/60

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

İlk ruhsat tarihi:22.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**