

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONEPLUS 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet;

5 mg risedronat sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 21.60 mg

Lesitin (soya) (E322) 0.175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Oblong, bikonveks, sarı renkli film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Postmenopozal osteoporoz ve kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinler için önerilen günlük doz, bir adet 5 mg tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar BONEPLUS 5 mg'ı kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte almalıdır. BONEPLUS 5 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik Özellikler).

- BONEPLUS 5 mg tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir BONEPLUS 5 mg tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri saate göre almaya devam etmelidirler.

Uygulama şekli:

Tablet bütün olarak yutulmalıdır, emilmemeli veya çiğnenmemelidir. Tabletin mideye ulaşmasına yardımcı olmak için BONEPLUS 5 mg tablet dik pozisyonda ve bir bardak su (≥ 120 ml) ile alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda BONEPLUS 5 mg'ın güvenliliği ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler, bu nedenle BONEPLUS 5 mg ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Menopoz sonrası osteoporozun tedavisinde bifosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) (kalça veya lumbal omur KMY T-skoru ≤ -2.5 Standart Sapma) ve/veya tekrarlayan kırık ile ilişkilendirilir.

İleri yaş veya kırık için klinik risk faktörleri, tek başına bifosfonat ile osteoporoz tedavisine başlamak için neden değildir.

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

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

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

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

BONEPLUS 5 mg tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. BONEPLUS 5 mg tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizmasının diğer bozuklukları (paratiroid disfonksiyonu, hipovitaminoz D gibi) tedavi edilmelidir.

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

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

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

BONEPLUS'ın içeriğinde bulunan yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

BONEPLUS tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

BONEPLUS 0,175 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Polivalan katyonlar içeren tıbbi ürünler (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) ile eş zamanlı kullanımı risedronat sodyumun emilimini etkileyecektir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

BONEPLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi görülmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Risedronat sodyum Faz III klinik çalışmalarda 15.000 üzerinde hastada çalışılmıştır. Klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olup, genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Osteoporozu olan ve 36 ay risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir): çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: iritis*

Gastrointestinal bozukluklar

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

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

Seyrek: glossit, özofageal yapışıklık

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: kas iskelet ağrısı

Laboratuvar tetkikleri

Seyrek: anormal karaciğer fonksiyon testleri*

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

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

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

Göz bozuklukları:

İritis, üveit

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları:

Çene osteonekrozu

Deri ve subkutan doku bozuklukları

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

Saç dökülmesi.

İmmün sistem bozuklukları

Anafilaktik reaksiyon

Hepatobiliyer bozukluklar

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05 BA07

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

Farmakodinamik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik kütlesini ve biyomekanik iskelet gücünü artırdığı gösterilmiştir. Risedronat sodyumun aktivitesi farmakodinamik ve klinik çalışmalarda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ölçülmesi ile doğrulanmıştır. Postmenopozal

kadınlarda yapılan çalışmalarda, 1 ayda kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerin azaldığı ve 3–6 ayda en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik:

Klinik denemelerde, postmenopozal kadınlara BONEPLUS uygulanması, üriner deoksipiridinolin/kreatinin ve üriner kollajen çapraz bağlı N-telopeptid (kemik yıkım belirteçleri) ve serum kemiğe özgü alkalen fosfataz (kemik yapım belirteci) içeren kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinin azalmasıyla sonuçlanmıştır. BONEPLUS 5 mg film tablet'in deoksipiridinolin/kreatinini düşürmesi 14 günlük bir tedavi sonrasında belirgindir. Kemik yapı işaretlerindeki değişiklikler kemik yıkımı ve kemik yapımının çifte doğasına bağlı olarak, yıkım belirteçlerindeki değişikliklerden daha sonra gözlenmiştir. Kemik yıkım belirteçleri tedavinin 6. ayında taban seviyesinin altında kalan yaklaşık %40'lık alt seviyeye ulaşır ve devam eden tedaviyle 3 yıldan uzun bir süre sabit kalır. Kemik yıkımı en erken 14 gün ve en fazla 6 ay içerisinde azalır, menopoz öncesi dönemlerdeki kadınlarda görülen kemik yıkımına yakın yeni bir kararlı durum sağlar. BONEPLUS östrojen değildir ve östrojen tedavisinin faydalarını ve zararlarını taşımaz.

Menopoz Sonrası Osteoporozun Tedavisi ve Önlenmesi

Düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menopoz, sigara içme öyküsü ve ailesel osteoporoz öyküsü gibi çok sayıda risk faktörü menopoz sonrası osteoporoz ile ilişkilidir. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski risk faktörlerinin sayısı ile artmaktadır.

Bu klinik program, risedronatın kalça ve vertebra kırıkları riski üzerindeki etkisini araştırmış ve kırıkları olan veya olmayan erken ve geç menopoz sonrası kadınları içermiştir. Günlük 2.5 mg ve 5 mg dozlar araştırılmış ve kontrol grubu dahil olmak üzere tüm gruplar kalsiyum ve vitamin D almıştır (eğer başlangıç düzeyleri düşükse). Yeni vertebra ve kalça kırıklarının mutlak ve rölatif riski, bir ilk kırığa kadar geçen süre analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

- İki plasebo kontrollü çalışmaya (n=3.661) başlangıçta vertebra kırıkları olan 85 yaşın altındaki menopoz sonrası kadınlar alınmıştır. Üç yıl süreyle günde 5 mg dozunda verilen risedronat sodyum yeni vertebra kırıkları riskini kontrol grubuna göre azaltmıştır. En az 2 ya da en az 1 vertebra kırığı bulunan kadınlarda, rölatif risk azalması sırasıyla %49 ve %41 olmuştur (yeni vertebra kırıkları insidansı risedronat ile sırasıyla %18.1 ve %11.3, plasebo ile sırasıyla %29.0 ve %16.3). Tedavinin etkisi, ilk yılın sonunda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta çok sayıda kırığı olan kadınlarda da yararlar gösterilmiştir. Günde 5 mg risedronat sodyum, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yıllık boy kısalmasını da azaltmıştır.

• İki ilave plasebo kontrollü çalışmaya 70 yaş üstündeki, başlangıçta vertebral kırıkları olan ve olmayan kadınlar dahil edilmiştir. Yaşı 70–79 arasında olan, femur boynu KMY T-skoru <-3 SS olan (üreticinin aralığı, yani NHANES III kullanılarak -2.5 SS) ve en az bir ilave risk faktörü bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kalça kırığı için en az bir iskelet dışı risk faktörü bulunan veya femur boynunda kemik mineral yoğunluğu düşük olan ≥ 80 yaşındaki kadınlar çalışmaya alınabilmişlerdir. 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 *a-posteriori* analizine dayanmaktadır:

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

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

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

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

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

• Östrojen almakta olan menopoz sonrası kadınlarda, günde 5 mg risedronat, yalnızca femur boynu ve önkol kemiği orta gövdesinde kemik mineral yoğunluğunu (KMY) tek başına östrojene kıyasla artırmıştır.

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

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

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

Kortikosteroid Kullanımına Bağlı Osteoporoz

Klinik program, önceki 3 ay içinde kortikosteroid tedavisine (≥ 7.5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) başlayan hastaları ya da 6 aydan uzun süredir kortikosteroid almakta olan hastaları kapsamıştır. Bu araştırmaların sonuçları aşağıdakileri göstermektedir:

- Bir yıl süreyle verilen risedronat 5 mg/gün, kontrol grubuna kıyasla lumbar omur, femur boynu ve trokanterdeki kemik mineral yoğunluğunu (KMY) korumakta ya da arttırmaktadır.
- Risedronat 5 mg/gün, toplanmış araştırmalarda güvenilirlik açısından izlenen vertebra kırıkları insidansını 1 yıl sonunda kontrol grubuna kıyasla azaltmıştır.
- Kortikosteroid ve risedronat 5 mg/gün almakta olan hastalardan alınan kemik biyopsilerinin histolojik incelenmesi bozulmuş mineralizasyon sürecine ilişkin belirtiler göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{max} \sim 1$ saat) ve incelenen doz aralığı içinde dozdan bağımsızdır (tek doz çalışması, 2.5–30 mg). Tabletten ortalama oral biyoyararlanımı %0.63'tür ve yiyeceklerle birlikte alındığında azalmaktadır. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Risedronat sodyumun sistemik metabolizmasına dair hiçbir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarda atılmış ve bir intravenöz dozun %85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klerens 105 ml/dak. ve ortalama toplam klerens 122 ml/dak. olup, aradaki fark muhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı

klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağımlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{max} \sim 1$ saat) ve 2.5 mg'dan 75 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben dozdan bağımsızdır.

Hastalara ait karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18'den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Cinsiyet:

Oral uygulanımı takiben BONEPLUS'ın biyoyararlanımı ve farmakokinetiği kadın ve erkeklerde aynıdır.

İrk:

İrka göre farmakokinetik farklılıklar olup olmadığı araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda risedronatın etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için araştırma yapılmamıştır. Sıçan, köpek ve insan karaciğer preparatlarında araştırıldığında risedronatın metabolize olmadığı saptanmıştır. Sıçanlarda intravenöz yolla verilen dozun çok küçük bir kısmı ($< \%0.1$) safra içine atılmıştır. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması muhtemel görünmemektedir.

Asetil salisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II Yellow 85G32342

-Titanyum dioksit (E 171)

-Sarı demir oksit (E 172iii)

-Siyah demir oksit (E 172i)

-Kinolin sarısı alüminyum lak (E 104)

-Polivinil alkol

-Polietilen glikol/Makrogol

-Talk

-Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet, PVC / Al. blister içerisinde ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Opto İlaç Sanayi Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/14

Zeytinburnu / İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 67 38

Faks: 0 212 481 67 38

e-mail: info@optoilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

236/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ