

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTEDAY 35 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Risedronat sodyum 35 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum karbonat 230 mg

Sodyum hidrojen karbonat 698 mg

Sorbitol (E 420) 30 mg

Aspartam (E 951) 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 ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Yetişkinlerde önerilen doz haftada bir kez alınan 35 mg efervesan tablettir. Efervesan tabletler her hafta aynı günde alınmalıdır.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Efervesan tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar ACTEDAY 35 mg'ı kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte almalıdır. ACTEDAY 35 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

- ACTEDAY 35 mg efervesan tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir ACTEDAY 35 mg efervesan tablet almalıdırlar. Daha sonra

hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün içerisinde alınmamalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Efervesan tablet bir bardak suda ( $\geq 120$  ml) eritilerek bekletmeden içilmelidir. Efervesan tablet emilmemeli veya çiğnenmemelidir. Tabletın mideye ulaşmasına yardımcı olmak için ACTEDAY 35 mg efervesan tablet dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar ACTEDAY'i 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.

Osteoporozda bifosfonat tedavisinin optimal süresi belirlenmemiştir. Sürekli tedavinin gerekliliği özellikle 5 yıl veya daha fazla kullanım sonrasında münferit hasta bazında risedronat sodyumun potansiyel riskleri ve yararlarına dayanarak periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

#### **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:**

Risedronat sodyumun etkililiği ve güvenliliği üzerine yeterli veriler bulunmadığından 18 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez

##### **Geriyatrik popülasyon:**

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Risedronat sodyum veya formülasyondaki yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Gebelik ve laktasyon
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $< 30$  ml/dak.).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda, bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

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. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler, bu nedenle ACTEDAY 35 mg ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

İleri yaş veya tek başına kırık için klinik risk faktörlerinin varlığı, bir bifosfonat ile tedaviye başlama nedeni değildir.

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

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

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

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.

ACTEDAY 35 mg tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. ACTEDAY 35 mg tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizmasının diğer bozuklukları (paratiroid disfonksiyonu, hipovitamin D gibi) tedavi edilmelidir.

Primer olarak intravenöz yoldan uygulanmış bifosfonatlar dahil kanser tedavisi alan hastalarda, genel olarak diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomyelit dahil) birlikte çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğu ayrıca kemoterapi ve kortikosteroidler alan hastalardır. Çene osteonekrozu, oral bifosfonat 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 riskini azaltacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dâhil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

Atipik femur fraktürleri

Özellikle osteoporoz için uzun-süreli tedavi alanlar olmak üzere bifosfonat tedavisi ile atipik subtrokanterik ve diyafiz femoral fraktürler bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik fraktürler femur boyunca lesser trokanter'in altından suprakondiler flare'in üzerine kadar her bölgede oluşabilir. Bu fraktürler minimal travma ile veya travma olmaksızın oluşabilir ve bazı hastalarda uyluk ya da kasık ağrısı deneyimleyen hastalarda bir tamamlanmış femoral fraktür göstermeden haftalar aylar önce sıklıkla stres fraktürlerin görüntüleme özellikleri ile ilişkilidir. Fraktürler genellikle bilateraldir; bu nedenle uzun-süreli şaft fraktürü olan bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda kontralateral femur incelenmelidir. Bu fraktürlerin iyileşmesinin yavaş olduğu bildirilmiştir.

Atipik femur fraktürün şüphelenildiği hastalarda değerlendirmenin beklenmesinde münferit fayda risk değerlendirmesine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bifosfonat tedavisi süresince hastalar herhangi bir uyluk, kalça veya kasık ağrısını bildirmeleri konusunda bilgilendirilmeli ve bu semptomları gösteren hastalar bir inkomplet femur fraktürü açısından değerlendirilmelidir.

#### Sodyum uyarısı

ACTEDAY her efervesan tablette 290,92 mg (12,65 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Sorbitol uyarısı

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

#### Aspartam uyarısı

ACTEDAY efervesan tabletler aspartam içermektedir. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

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

Risedronat sodyum ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak önemli etkileşim saptanmamıştır. Risedronat sodyumun günlük kullanıldığı Faz III osteoporoz çalışmalarında asetil salisilik asit kullanım oranı %33, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım oranı %45 olarak bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda haftada tek doz ile yapılan Faz III çalışmasında asetil salisilik asit veya NSAİ kullanımını hastaların sırasıyla %57 ve %40'ında bildirilmiştir. Risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda düzenli asetilsalisilik asit veya NSAİ kullanıldığında (haftada 3 veya daha fazla gün) üst gastrointestinal advers olay insidansı kontrol hastalarinkine benzerdir.

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 indüklemez 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 ACTEDAY'in yeterli ve iyi kontrollü çalışması yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ACTEDAY alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer ACTEDAY'in anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa ACTEDAY 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.

ACTEDAY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

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

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi görülmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

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

### **Sinir sistemi 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 ve bağ dokusu bozuklukları**

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)

## **Araştırmalar**

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 güvenlilik ve tolere edilebilirlik profilleri benzerdir. Aşağıdaki ilave advers olaylar araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olması mümkün ya da muhtemel advers olaylar olarak kabul edilmiş ve rapor edilmiştir (insidans 35 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): gastrointestinal bozukluk ve ağrı.

Osteoporozlu erkeklerde iki yıllık bir çalışmada, tüm güvenlilik ve tolere edilebilirlik tedavi ve plasebo grubunda benzerdir. Advers deneyimler daha önceden kadınlarla gözlenenlerden ibarettir.

### **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):

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: İritis, veit

### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

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

Bilinmiyor: 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.

Sa dökülmesi.

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

Seyrek: Atipik subtrokanterik ve diyafizer femoral fraktürler (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyon)

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

#### **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 anti-asitler 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: M05BA07

#### **Etki mekanizması:**

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

#### **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 göstergelerinin azaldığı ve 3-6 ayda en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir. 12. ayda günde risedronat sodyum 5 mg ve haftada risedronat sodyum 35 mg ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinde azalma benzer olmuştur.

Osteoporozlu erkeklerle bir çalışmada kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinde azalmalar 3 aydan daha kısa sürede gözlenmiştir ve 24 ay gözlendiğinde devam etmiştir.

#### **Klinik etkililik ve güvenlilik:**

*Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:*

Düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menopoz, sigara içme öyküsü, alkol tüketimi ve ailede osteoporoz öyküsü dahil olmak üzere

postmenopozal osteoporozla bağlantılı olan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısıyla artmaktadır.

Lomber spinal KMY'deki ortalama değişim üzerindeki etkilerine dayalı olarak bir yılda risedronat sodyum 35 mg (n=485) dozun günlük risedronat sodyum 5 mg dozla (n=480) eşdeğer olduğu, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan çift kör, çok merkezli çalışma ile gösterilmiştir.

Günde bir defa uygulanan risedronat sodyum için klinik program, risedronat sodyumun kalça ve vertebra kırıkları riski üzerindeki etkisini araştırmış olup, bu program kırıkları olan ve olmayan, erken ve geç postmenopozal kadınları içermektedir. Günlük 2.5 mg ve 5 mg dozları araştırılmış olup, kontrol grupları dahil bütün gruplar kalsiyum ve D vitamini (eğer başlangıç düzeyleri düşükse) almışlardır. Yeni vertebra ve kalça kırıklarının mutlak ve rölatif riski, ilk olaya kadar geçen zaman analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

- İki plasebo kontrollü çalışmaya (n=3661) başlangıçta vertebral kırıkları olan 85 yaşın altındaki postmenopozal kadınlar alınmıştır. Üç yıl süreyle günde 5 mg dozunda verilen risedronat sodyum yeni vertebral kırık riskini kontrol grubuna göre azaltmıştır. En az 2 veya en az 1 vertebra kırığı bulunan kadınlarda rölatif risk azalması sırasıyla %49 ve %41 olmuştur (yeni vertebral kırıkların insidansı risedronat sodyum ile sırasıyla %18.1 ve %11.3 ve plasebo ile sırasıyla %29.0 ve %16.3 olmuştur). 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 kılmasını 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  $\geq 80$  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 *a-posteriori* 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, çok yaşlı hastalarda ( $\geq 80$  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'si bulunan hastalarda ve vertebral kırığı olan ve olmayan düşük femur boyun KMY'si bulunan hastalarda yeni vertebral kırıkların riskinin azaldığını göstermiştir.

- Üç yıl boyunca günde 5 mg verilen risedronat sodyum kontrol grubuna kıyasla lumbar omurga, femur boynu, trokanter ve bilekte kemik mineral yoğunluğunu artırmış ve radius ortasında kemik yoğunluğunu korumuştur.
- Günde 5 mg dozda 3 yıllık risedronat sodyum tedavisinden sonra 1 yıllık izlemede kemik döngüsü hızında risedronat sodyumun baskılayıcı etkisi hızla geri dönmüştür.
- İki-üç yıl boyunca günde 5 mg dozda risedronat sodyum tedavisi gören postmenopozal kadınlardan alınan kemik biyopsi örnekleri beklendiği gibi kemik döngüsünde orta derecede azalmayı göstermiştir. Risedronat sodyum tedavisi sırasında oluşan kemik, normal lamellar yapıda ve mineralizasyonunda olmuştur. Bu veriler osteoporozlu kadınlarda vertebral bölgede osteoporoz ile ilişkili kırık insidansının azalmasıyla birlikte kemik kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmadığını göstermektedir.
- Hem risedronat sodyum kullanan grup hem de kontrol grubundan orta derecede ve ciddi gastrointestinal yakınmaları olan birkaç hastada elde edilen endoskopi bulguları tedavi ile ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

#### *Erkeklerde Osteoporoz Tedavisi:*

Haftada bir kere 35 mg risedronat sodyumun, osteoporozu bulunan erkeklerdeki etkililiği (yaş aralığı 36 ila 84) 284 hastanın (35 mg risedronat sodyum n= 191) katıldığı bir 2-yıllık, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Tüm hastalar ilave kalsiyum ve D vitamini almışlardır.

Risedronat sodyum tedavisinin başlatılmasından sonra en erken 6 ay sonra KMY'de artış görülmüştür. Tedaviden 2 yıl sonra plaseboya kıyasla haftada bir defa 35 mg risedronat sodyum alan erkeklerin bel omurgası, femur boyun, trokanter ve total kalça KMY'sinde artış oluşmuştur. Bu çalışmada antifraktür etkililik kanıtlanmamıştır.

Risedronat sodyumun kemiklerde etkisi (KMY artışı ve BTM düşmesi) erkeklerde ve kadınlarda benzerdir.

#### *Pediyatrik popülasyon:*

Hafif ila orta derecede osteojenez imperfektası bulunan yaşları 4 ila 16 yaşından küçük pediyatrik hastalarda risedronat sodyumun etkililiği ve güvenliliği (2 yıllık açık-etiketli tedavi sonrası bir yıl süreli bir randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok-merkezli, paralel grup çalışması) üç yıl değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 10-30 kg ağırlığındakiler günde bir defa 2.5 mg risedronat, 30 kg üzerindeki günde bir defa 5 mg risedronat almışlardır.

Bu bir yıllık randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz çalışmasının tamamlanmasından sonra, plasebo grubuna kıyasla risedronat grubunda bel omurgası KMY'sinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür; ancak plaseboya kıyasla risedronat grubunda en az 1 yeni morfometrik (X-ışını ile tanımlanmış) vertebral fraktür bulunmuştur. Bir yıllık çift kör periyod süresince klinik fraktür bildiren hastaların yüzdesi risedronat grubunda %30.9, plasebo grubunda %49.0 olmuştur. Açık etiketli periyot süresince tüm hastalar risedronat aldığıında (ay 12 ila ay 36) başlangıçta plasebo grubuna randomize olarak atanan hastaların %65.3'ünde başlangıçta risedronat grubuna randomize olarak atanan hastaların %52.9'unda klinik fraktürler bildirilmiştir. Genel olarak sonuçlar hafif ila orta derecede osteogenez imperfektası bulunan pediatrik hastalarda risedronat sodyumun kullanımını desteklemekte yeterli değildir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ( $t_{maks} \sim 1$  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 art arda iki gün alınan 75 mg doza kadar). Tabletin ortalama oral biyoyararlanımı % 0.63'tür ve yiyeceklerle birlikte alındığında azalmaktadır. Biyoyararlanımı kadın ve erkeklerde 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 dair hiçbir kanıt yoktur.

### Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içerisinde idrarla 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 bağlı 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.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

### Pediyatrik popülasyon:

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

### Geriyatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

### Cinsiyet:

Oral uygulanımı takiben risedronat sodyumun biyoyararlanımı ve farmakokinetiği kadın ve erkeklerde aynıdır.

### Etnik Köken Farklılıkları

Japon popülasyonunda 2.5 mg'lık risedronat uygulamasındaki plazma konsantrasyonları 5 mg uygulanan beyaz ırktaki serum konsantrasyonlarına göre hemen hemen karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Farmakokinetiklerdeki etnik farklılıklara bağlı olarak, risedronat beyaz ırk gönüllülere kıyasla Japonlarda daha etkili emiliyor gibi görünmektedir.

### Böbrek yetmezliği:

Risedronat böbrekler yoluyla, büyük oranda değişmeden atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla, kreatinin klerensi yaklaşık 30 mL/dak. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık % 70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi yaklaşık <30 mL/dak.) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dak. 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 asetilsalisilik 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 fötüslerinin 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**

Sitrik asit anhidrus  
Sodyum karbonat  
Sodyum hidrojen karbonat  
Maltodekstrin  
Sorbitol (E 420)  
PEG 6000  
Aspartam (E 951)  
Limon aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

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

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

### **6.6. Beşeri 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**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.  
Esenler / İSTANBUL  
Telefon: 0 850 201 23 23  
Faks: 0 212 481 61 11  
e-mail: bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

240/47

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

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2012  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**