

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSTEOMOL COMBİ tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

Risedronat sodyum 35 mg

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Kalsiyum karbonat 3000 mg (1200 mg kalsiyum'a eşdeğer)

Vitamin D₃ 800 IU

Yardımcı maddeler:

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 D₃ 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 D₃ 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 alımından sonra, takip eden 6 gün boyunca günde 1 kez bir 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ efervesan tablettir. Bu tedavi planı tedavi sonlanana kadar her hafta tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

Oral yolla kullanılır.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek içilir.

Efervesan tablet her hafta aynı günde alınmalıdır.

- Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar 35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet'i kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce su ile birlikte almalıdır. 35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet, yalnızca su ile alınmalıdır. Bazı maden sularının kalsiyum konsantrasyonu yüksek olduğundan, bunların kullanılmaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).
- 35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet dik pozisyonda alınmalıdır. Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
- 35 mg Risedronat sodyum efervesan tableti almayı unutan hastalar, ilaç almadıklarını fark ettikleri gün içerisinde bir tablet almalıdırlar. Daha sonra hastalar normal rutinlerine dönerek, tabletleri önceden belirledikleri güne göre almaya devam etmelidirler. İki tablet aynı gün içerisinde alınmamalıdır.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet:

Oral yolla kullanılır.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

OSTEOMOL COMBİ ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Kreatinin klerensi ≥ 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 güvenilirliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Risedronat sodyumun 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. OSTEOMOL COMBİ dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

OSTEOMOL COMBİ risedronat sodyum, kalsiyum, vitamin D₃ 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), hiperkalsiüri, hiperkalsemi, primer hiperparatiroidizm, dehidratasyon, gastrointestinal kanama, gastrointestinal tıkanma, ileus, konstipasyon (kabızlık) veya peptik ülser hastalığı durumlarında kontrendikedir.

OSTEOMOL COMBİ ayrıca 30 dakika boyunca dik durumda kalamayacak hastalara ve akalazyaya veya darlık gibi özofagus boşalmasını geciktiren özofagus anormallikleri olan hastalara da verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

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, maden suyu gibi içecekler (su dışında) ve polivalan katyon (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimini etkiler, bu nedenle 35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Osteoporoz tedavisinde bifosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) 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. Bölüm 5.1).

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
- Efervesan tabletin 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 başvurularını talimatı verilmelidir.

Risedronat sodyum tedavisine başlanmadan önce, hipokalsemi tedavi edilmelidir. Risedronat sodyum 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 (osteomyelit dahil) birlikte çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğu ayrıca kemoterapi ve kortikosteroid 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 kötüleştirebilir. Diş girişimi gerekli olan hastalar için bifosfonat tedavisinin kesilmesinin, çene kemiği osteonekrozu riskini azaltacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Aspartam uyarısı:

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

Sodyum uyarısı:

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 uyarısı:

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 D₃ efervesan tablet:

Böbrek taşı ve hiperkalsiüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu en fazla mide asit salgısının olmadığı hastalarda

görülmektedir; fakat bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri 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 D₃ efervesan tablet, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır.

Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

Laktoz uyarısı:

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ 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 uyarısı:

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ 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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet:

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. Bölüm 4.4).

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

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ 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 D₃ ile birlikte kullanıldıklarında tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin, bifosfonatların emilimi ve etkinlikleri azalabilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ 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 D₃ 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 D₃ çinkonun emilimini azaltabilir.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃, 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)

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

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D₃ düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak Vitamin D'nin fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar risedronat sodyumun üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Risedronat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. 35 mg Risedronat sodyum efervesan tablet, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında ancak beklenen yararların fetüs üzerindeki olası risklerden 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

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Risedronat emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Kalsiyum süt ile atılmaktadır. Kolekalsiferol ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer. Emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. 1200 mg Kalsiyum/800 IU Vitamin D₃ emzirme döneminde kullanılabilir. Emzirilen çocuğa, haricen D vitamini verileceği zaman dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde risedronat ile yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Vitamin D'nin yüksek dozları ile yapılan hayvan çalışmaları, hiperkalsemi ve üreme toksisitesi göstermiştir. Kalsiyumun üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

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 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 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 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 güvenilirlik ve tolere edilebilirlik tedavi ve plasebo gruplarında 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):

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 ve Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve lökositoklastik vaskülit izole raporları dahil olmak üzere bazıları şiddetlidir.

Saç dökülmesi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik reaksiyon

Hepato-biliyer hastalıklar

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

1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ 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, hiperkalsiüri 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 D₃ 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.

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

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 D₃ efervesan tablet:

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

Belirtiler: Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi >12 mg/dL'ye (>3.00 mmol/L) kadar çıkınca duygusallıkta artış, konfüzyon, deliryum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de QTc aralığının kısalmış 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 rezorbsiyonunu baskılamaktadır. Kemik döngüsü azalırken osteoblast aktivitesi ve kemik mineralizasyonu korunmaktadır.

Klinik öncesi çalışmalarda risedronat sodyumun güçlü antiosteoklast ve antirezorptif aktivitesi ve doza bağlı olarak kemik kütlelerini 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.

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi:

Düşük kemik kütleleri, düşük kemik mineral yoğunluğu, önceki kırıkların varlığı, erken menoz, 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 sayısı ile artmaktadır.

Lomber spinal KMY'daki 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 vertebral kırık 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 relatif 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 kırık 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 kısılmasını 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 kırık 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 (KMY) arttırmış 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 hastadan elde edilen endoskopi bulguları tedavi ile

ilişkili gastrik, duodenal veya özofagus ülseri kanıtı göstermemiştir; buna rağmen risedronat sodyum grubunda seyrek olarak duodenit görülmüştür.

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 ortalamasını plaseboya oranla arttırdığı 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 D₃

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferol’dür (D₂ vitamini). Bu madde bir ön-vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferole (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidrosillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)₂D₂ vitaminine dönüşür. Vitamin D’nin ikinci türü kolekalsiferol’dür (D₃ 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 α -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterol’ün 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-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25-(OH)₂D₃ vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20-50 pg/mL kadardır; vitamin D'den oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde, bağırsaktan kalsiyum emilimini artıran etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferol'den gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol, kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin toplam kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5-2 gün geçmesi gerekir. Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D₃ vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D₃ vitamini, olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve kas kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D₃ vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

Sağlıklı bireylerin “günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar” ve “günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)” aşağıdaki gibidir:

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

* Üst Limit

5.2. Farmakokinetik özellikler

Risedronat sodyum

Emilim:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ saat). 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Kalsiyum

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözülmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artar. Asidik ortam kalsiyum 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 dışkı ile, geri kalan kısmı da idrarla atılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı laktasyon sırasında süte karışır, ayrıca çok az bir miktarı ter ile atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kalsiyum emilimi, vitamin D miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

Vitamin D₃

Emilim:

Vitamin D₃ bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir yemekten iki saat önce alındığında serum-konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA_{0-120saat}) D₃ vitamini için 296.4 ng-saat/mL olmuştur. D₃ vitamininin maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) 5.9 ng/mL olmuş ve maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12 saatte (t_{maks}) ulaşmıştır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Vitamin D₃ hızla karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D₃'e metabolize olur ve sonra böbreklerde biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃'e metabolize olur. Sonraki hidroksilasyon, eliminasyondan önce görülür. D₃ vitamininin az bir oranı eliminasyondan önce glukuronidasyona uğrar.

Eliminasyon:

Radyoaktif D₃ vitamini 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. Vitamin D₃'ün oral bir dozunu takiben serumdaki D₃ vitamininin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Risedronat sodyum:

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 D₃:

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 D₃ 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 özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde ve ambalajında 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 (PE/Alüminyum/PET Kuşe Folyo) ambalajda) ve 1200 mg Kalsiyum / 800 IU Vitamin D₃ efervesan tablet (24 (4x6) efervesan tablet, plastik tüp silikajelli 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 ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

E-posta: 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

02.06.2014