

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXBONE 150 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir saşe 150 mg ibandronik asit içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe.

Saşe içinde granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FİXBONE, kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda kırıkların önlenmesi için; osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz ayda bir defa bir FİXBONE 150 mg saşedir. Saşe tercihen her ay aynı tarihte alınmalıdır.

Uygulama şekli:

FİXBONE günün ilk yiyecek ya da (içme suyu dışında) günün içilen ilk sıvısından (bkz. bölüm 4.5) ya da herhangi bir oral yolla alınan ilaç ya da destekleyiciden (kalsiyum dahil olmak üzere) 60 dakika önce alınmalıdır:

- Bir bardak suda (150 ml) çözdürüldükten sonra, hastalar ayakta veya dik pozisyonda otururken içilmelidir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Hastalar FİXBONE aldıktan sonra 60 dakika süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdır.
- FİXBONE sadece içme suyunda çözdürülmelidir. Bazı maden sularının yüksek kalsiyum konsantrasyonuna sahip olduklarını ve dolayısıyla FİXBONE ile birlikte kullanılmaması gerektiğini unutmayınız.
- Orofarengeal ülserasyon potansiyeli nedeniyle hastalar saşe içeriğini çiğnememeli ya da emmemelidirler.

Günlük alımın yetersiz olduğu durumlarda hastalar destekleyici kalsiyum ve/veya D vitamini almalıdırlar.

Bir dozun atlanması durumunda, planlanmış olan bir sonraki doz takip eden 7 gün içinde olmadığı sürece, hastalar bunun farkına varmalarından sonraki sabah bir FİXBONE 150 mg saşe almalıdırlar. Bunun ardından hastalar ayda bir dozlarını başlangıçta belirlenen tarihte almaya devam etmelidir.

Eğer bir sonraki doz takip eden 7 gün içinde ise, hastalar bu süreyi bekleyip, dozlarını planlanan tarihte almalı ve bunun sonrasında da ilk planlanan şekilde ayda bir saşe kullanmaya devam etmelidirler. Hastalar aynı hafta içinde iki saşe almamalıdır.

Osteoporoz tedavisinde bifosfonat kullanımının optimal süresi belirlenmemiştir. Tedavinin devam gerekliliği, özellikle 5 yıl ya da daha uzun süre kullanım sonrasında, her bir hasta bazında FİXBONE'nin potansiyel riski ve faydasına bağlı olarak düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk olan hafif ya da orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altındaki hastalarda klinik deneyimin sınırlı olması nedeniyle, FİXBONE uygulaması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda FİXBONE'nin güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- FİXBONE ibandronata veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.
- FİXBONE tedavi edilmeyen hipokalsemisi bulunan hastalarda kontrendikedir. Diğer tüm bifosfonatlarda olduğu gibi, osteoporoz tedavisinde FİXBONE kullanmaya başlamadan önce, önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir.
- FİXBONE, birçok bifosfonatlarda olduğu gibi, özofagus darlığı veya akalazia gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anormalilerinde (bkz. bölüm 4.4) kontrendikedir.
- FİXBONE, en az 60 dakika ayakta duramayan veya dik oturamayan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

Vertebra kırık riskinde azalma gösterilmiştir; femur boyun kırığı üzerindeki etkisi kanıtlanmamıştır.

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 gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Hipokalsemi ve diğer kemik ve mineral metabolizma rahatsızlıkları FİXBONE tedavisine başlamadan önce etkili şekilde tedavi edilmelidir. Bütün hastalar için yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir.

Oral yoldan uygulanan bifosfonatlar üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilirler. Tahriş edici olabilecek bu etkiler ve altta yatan hastalığın kötüleşme potansiyeli nedeniyle, FİXBONE aktif üst gastrointestinal sorunları (örn. bilinen Barrett özofagusu, disfaji, diğer özofajiyal hastalıklar, gastrit, duodenit veya ülserler) olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Oral bifosfonatlarla tedavi gören hastalarda, bazıları ciddi olan ve hastaneye yatırılmayı gerektiren, nadiren kanamayla veya ardından özofagus darlığı veya yırtılmasıyla seyreden, özofajit, özofagus ülseri ve özofagus erozyonu gibi advers olaylar bildirilmiştir. Ciddi özofagus advers olay yaşama riskinin, doz talimatlarına uymayan ve/veya özofagus iritasyonunu düşündürecek semptomlar geliştirdikten sonra oral bifosfonatlar almaya devam eden hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların doz talimatlarına özellikle dikkat etmesi ve bunlara uyabilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.2).

Hekimler olası özofagus reaksiyonuna işaret eden belirti ve semptomlara karşı dikkatli olmalıdır, hastalara da disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı veya yeni ya da kötüleşen mide yanması olursa FİXBONE tedavisini kesip tıbbi yardım almaları gerektiği belirtilmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda artan risk gözlenmemiş olsa da, pazarlama sonrasında oral bifosfonat kullanımıyla bazıları ciddi ve komplikasyonla birlikte seyreden gastrik ve duodenum ülserleri rapor edilmiştir.

NSAİİ'lar (Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar) ve bifosfonatlar gastrointestinal rahatsızlıkla ilişkilendirildiğinden bunların FİXBONE ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Çene osteonekrozu

Osteoporoz için ibandronat kullanan hastalarda pazarlama sonrası koşullarda çok seyrek olarak çene osteonekrozu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Ağız içinde iyileşmemiş açık yumuşak doku lezyonları olan hastalarda tedaviye veya yeni bir tedavi kürüne başlanması geciktirilmelidir.

Eşzamanlı risk faktörleri bulunan hastalarda, FİXBONE tedavisinden önce diş muayenesi ile birlikte tedbir amaçlı diş tedavisi ve bireysel yarar-risk değerlendirmesi yapılması önerilir.

Hastada çene osteonekrozu oluşma riski değerlendirilirken, aşağıdaki risk faktörleri dikkate alınmalıdır:

- Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünün potansi (potensi yüksek bileşikler için risk daha fazladır), uygulama şekli (parenteral uygulama için risk daha fazladır) ve kemik rezorpsiyonu tedavisinin kümülatif dozu
- Kanseri, eşzamanlı hastalıklar (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara kullanımı
- Eşzamanlı tedaviler: kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyogenez inhibitörleri, baş ve boyun radyoterapisi
- Yetersiz oral hijyen, periodontal hastalık, sıkı oturmaya takma dişler, diş hastalığı öyküsü, diş çekilmesi gibi invaziv dental işlemler

Tüm hastalara FİXBONE tedavisi süresince yeterli oral hijyen sağlamaları, rutin diş kontrolü yaptırmaları ve dişlerde sallanma, ağrı veya şişme gibi oral semptomlar veya iyileşmeyen yaralar ya da iltihap oluşması halinde derhal bildirmeleri söylenmelidir. Tedavi sırasında, invaziv dental işlemler yalnızca dikkatli bir değerlendirme ardından gerçekleştirilmeli ve FİXBONE uygulamasına yakın yapılmamalıdır.

Çene osteonekrozu oluşan hastalar için tedavi planı, tedavi uygulayan hekim ve çene osteonekrozu konusunda uzman bir diş hekimi veya oral cerrah arasında yakın işbirliği içinde ayarlanmalıdır. Sorun ortadan kalkana kadar ve mümkün olduğunda, etkili risk faktörleri indirgenene kadar FİXBONE tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

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 dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

Sorbitol uyarısı

FİXBONE 150 mg saşe sorbitol (E 420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç-Gıda Etkileşimleri

Yiyecek varlığında ibandronik asidin oral biyoyararlanımı genellikle azalmaktadır. Kalsiyum ve diğer multivalent katyonları içeren ürünler (alüminyum, magnezyum, demir gibi) süt ve gıda dahil olmak üzere, yapılan hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak, FİXBONE'nin absorpsiyonu ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle, FİXBONE bir gece önceden en az 6 saat aç olarak alınmalı ve FİXBONE'nin alımını takiben gıda alımı 60 dakika süresince ertelenmelidir.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Kalsiyum destekleyicileri, antiasitler ve multivalent katyonlar (alüminyum, magnezyum, demir gibi) içeren bazı oral tıbbi ürünler FİXBONE'nin absorpsiyonuyla etkileşebilirler. Bu nedenle, hastalar FİXBONE almadan en az 6 saat önce ve FİXBONE aldıktan sonra 60 dakika süreyle başka oral bir ilaç almamalıdır.

Postmenopozal kadınlarda yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları tamoksifen ya da hormon replasman tedavisinin (östrojen) etkileşim potansiyelinin olmadığını kanıtlamıştır. Multipl miyeloma hastalarında melfalan/prednisolon ile birlikte uygulandığında etkileşim görülmemiştir.

İbandronat insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyardığı gösterilmediğinden, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olası görünmemektedir. Ayrıca, plazma proteinlerine bağlanması terapötik konsantrasyonlarda düşüktür ve bu nedenle diğer ilaçlarla yer değiştirmesi beklenmez.

İbandronat yalnızca renal atılımla elenir ve herhangi bir biyotransformasyondan geçmez. Atılım yolu, diğer ilaçların atılımında yer aldığı bilinen asidik ya da bazik transport sistemlerini içermemektedir.

Asetil salisilik asid, NSAİİ'lar ve bifosfonatlar gastrointestinal iritasyonla ilişkilendirildiğinden, birlikte uygulanmaları sırasında dikkatli olunmalıdır.

İbandronik asidin aylık kullanımını günlük doz rejimi ile karşılaştıran BM16549 çalışmasına katılan 1500'den fazla hastanın %14'ü ve %18'i sırayla bir ve iki yıl sonra histamin (H2) blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanmıştır. Bu hastalar arasında ayda bir kez 150 mg ibandronat ile tedavi edilen hastalardaki üst gastrointestinal olaylar görülme sıklığı, günlük 2.5 mg ibandronat ile tedavi edilen hastalardaki ile benzer olmuştur.

Sağlıklı erkek gönüllülerde ve postmenopozal kadınlarda ranitidinin intravenöz uygulaması, muhtemelen azalan gastrik asidite sebebiyle, ibandronatın biyoyararlanımında %20 oranında artışa neden olmuştur. Ancak bu artış ibandronatın biyoyararlanımında normal değişkenliği içinde olduğundan ibandronatın H₂- antagonistleri ya da gastrik pH artıran diğer etkin maddelerle uygulanmasında doz ayarlanmasına gerek görülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Emniyeti ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Dođum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FİXBONE, sadece postmenopozal kadınların kullanımını içindir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İbandronatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Sıçanlarla yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görölmüştür. İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir.

FİXBONE gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbandronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalar, intravenöz uygulamayı takiben sütte düşük seviyede ibandronik asit varlığını göstermiştir.

FİXBONE emzirme dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

İbandronik asidin insanlar üzerindeki etkisini gösteren bir veri mevcut değildir. Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında oral kullanılan ibandronik asit doğurganlığı azaltmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, intravenöz olarak günlük yüksek dozlarda uygulanan ibandronik asit doğurganlığı azaltmıştır.(bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İbandronatın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen ciddi advers etkiler, anaflaktik reaksiyon/şok, atipik femoral kırıklar, çene kemiği osteonekrozu, gastrointestinal tahriş, göz inflamasyonudur.

İbandronatın güvenlilik profili, yapılan kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar artralji ve grip benzeri semptomlardır. Bu semptomlar tipik olarak ilk dozla ilişkili olup, genellikle kısa süreli, hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin devam etmesiyle kendiliğinden iyileşir.

Tabloda listelenen advers reaksiyonlar

Tablo 1'de bilinen advers reaksiyonların tamamı belirtilmiştir.

Günlük 2.5 mg ibandronatın güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların büyük çoğunluğu pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16549) ayda bir 150 mg ibandronat ile günlük 2.5 mg ibandronatın genel güvenliliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bir advers ilaç reaksiyonu, yani çalışma ilacı ile olası veya muhtemel ilişki içindeki advers olay yaşayan hastaların oranı, bir yıl ve iki yıl sonra ayda bir 150 mg ibandronat için sırasıyla %22.7 ile %25 iken, günlük 2.5 mg oral ibandronat için sırasıyla %21.5 ile %22.5 olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: 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). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

Tablo 1: Faz III çalışmalarında-BM 16549 ve MF 4411, ve pazarlama sonrası deneyimlerde, ayda bir kez ibandronat 150 mg ve günlük 2.5 mg ibandronik asit kullanan postmenopozal kadınlarda meydana gelen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Astım alevlenmesi	Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Anafilaktik reaksiyon/şok ^{*†}
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi		
Göz hastalıkları			Göz inflamasyonu ^{†*}	
Gastrointestinal hastalıklar	Özofajit, gastrit, gastroözofajeal reflü, dispepsi, diyare, abdominal ağrı, bulantı	Özofajiyal ülser ve benzeri oluşumlar ile disfaji dahil özofajit, kusma, şişkinlik	Duodenit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı		Anjiyoödem, yüz ödemi, ürtiker	Steven-Johnson sendromu [†] , eritema multiform [†] , dermatitis büllöz [†]
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve	Artralji, miyalji, kas iskelet ağrıları, kas	Sırt ağrısı	Atipik subtrokanterik ve diafizal	Çene kemiği osteonekrozu ^{*†} Dış kulak

kemik hastalıkları	krampı, kas iskelet sertliği		femoral kırıklar [†]	yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Grip benzeri semptomlar *	Yorgunluk		

*Daha fazla bilgi için alt kısımlara bakınız.

[†]Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

Belli advers reaksiyonların tanımı

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Yakın zamanda kanama veya hastaneye yatış öyküsü bulunmayan peptik ülserli hastalar da dahil olmak üzere, geçirilmiş gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalar ve ilaçlarla kontrol altında olan dispepsi ve reflüsü bulunan hastalar ayda bir kez tedavi çalışmasına dahil edilmiştir. Bu hastalarda, üst gastrointestinal advers olaylar görülme sıklığı açısından, 2.5 mg günlük tedavi rejimi ile karşılaştırıldığında ayda bir kez 150 mg ile bir farklılık gözlenmemiştir.

Grip benzeri hastalık:

Grip benzeri hastalık, akut faz reaksiyonu veya kas ağrısı, eklem ağrısı, ateş, titreme, yorgunluk, bulantı, iştah kaybı veya kemik ağrısı gibi belirtiler olarak rapor olayları içerir.

Çene kemiği osteonekrozu:

Çene osteonekrozu, ibandronik asit gibi kemik erimesini önleyen tıbbi ürünler ile tedavi gören hastalar içerisinde ağırlıklı olarak kanser hastalarında rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Çene osteonekrozu ibandronik asit için pazarlama sonrası koşulda raporlanmıştır.

Göz bozuklukları

İbandronik asit dahil bifosfonatlarla tedavi sırasında üveit, episklerit ve sklerit gibi oküler inflamasyon vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bifosfonat kullanımı sonlandırılmadan bu olaylar düzelmemiştir.

Anaflaktik reaksiyon/şok

İntravenöz ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olaylar dahil olmak üzere anaflaktik reaksiyon/şok vakaları bildirilmiştir.

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

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

İbandronat ile tedavide doz aşımı ile ilgili özel bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak bu bileşik sınıfı hakkındaki bilgiler doğrultusunda oral doz aşımı üst gastrointestinal advers reaksiyon (mide bozukluğu, dispepsi, özofajit, gastrit ya da ülser) ile sonuçlanabilir. İbandronatı bağlamak için süt ya da antasitler verilmelidir. Özofajiyal iritasyon riski dolayısıyla hasta kusturulmamalı ve tamamen dik durumda kalmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bifosfonatlar

ATC Kodu: M05BA06

Farmakodinamik etkiler

İbandronatın farmakodinamik etkisi, kemik yıkımının inhibisyonudur. Deneysel *in vivo* çalışmalarda, ibandronat, gonadal fonksiyonun durmasından, retinoidler, tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerden kaynaklanan kemik hasarı engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik hasarı veya rezorpsiyonu inhibe edilmiştir, bu da tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütlesiyle sonuçlanmıştır.

Hayvan modelleri, ibandronatın osteoklastik etkinliğin son derecede güçlü bir inhibitörü olduğunu doğrulamaktadır. Gelişmekte olan sıçanlarda, osteoporoz tedavisinin gerektirdiği dozun 5.000 katı olan dozlarda bile mineralizasyon bozulmamıştır.

İbandronatın yüksek potensi ve terapötik alanı doz ayarlamalarında daha esnek olabilmeye ve nispeten düşük dozlarda ve uzun ilaçsız dönemleri olan aralıklı tedavi uygulanmasına imkan sağlamaktadır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda günlük ve aralıklı (uzamış dozsuz aralıklarla) uzun dönem ilaç uygulaması, toksik seviyeler dahil olmak üzere farmakolojik olarak planlanmış dozlardan daha yüksek dozlarda bile, normal kalitede ve/veya mekanik gücü artmış yeni kemik oluşumuna neden olmuştur. İnsanlarda günlük ve 9-10 haftaya varan dozsuz aralıklarla ibandronik asit uygulamasının her ikisinde de ibandronik asidin kırık azaltıcı etkililik gösterdiği, klinik çalışma (MF 4411) ile doğrulanmıştır.

Postmenopozal kadınlarda hem günlük hem de aralıklı (üç ay başına 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) oral ibandronik asit dozları, kemik hasarı idrar biyokimyasal göstergelerinin

doza bağımlı olarak azaltılmasına (deoksipiridinolin ve tip I kollajenin çapraz bağı C (CTX) ve N telopeptidlerinde) sebep olmuştur.

Tedavinin kesilmesinin ardından, postmenopozal osteoporozla ilişkili olarak, tedavi öncesi patolojik yüksek kemik yıkımı oranlarına dönüş olmuştur.

Postmenopozal kadınlarda iki ve üç yıllık tedaviden sonra yapılan kemik biyopsilerinin histolojik analizleri, kemiklerin normal kalitede olduğunu göstermiştir ve mineralizasyon bozukluğu belirtisi bulunmamıştır.

Toplam dört doz olmak üzere, her 28 günde bir oral olarak 150 mg verilen 72 postmenopozal kadında gerçekleştirilen bir faz I biyoeşdeğerlilik çalışmasında ilk dozu takiben serum CTX’inde inhibisyon henüz daha dozun 24 saat sonrasında gözlenmiş (ortalama inhibisyon %28) ve ortalama azami inhibisyon (%69) bunun 6 gün sonrasında görülmüştür. Üçüncü ve dördüncü dozları takiben, doz sonrası 6. gündeki ortalama azami inhibisyon %74 olurken, dördüncü doz sonrasındaki 28. günde ortalama inhibisyon %56’ya düşmüştür. Dozlara devam edilmemesi ile kemik yıkımı biyokimyasal işaretlerinin baskılanmasında bir kayıp görülmüştür.

Etki Mekanizması

İbandronat bifosfonatların nitrojen içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bifosfonattır, kemik dokuları üzerinde seçici olarak etki eder ve kemik oluşumunu direkt olarak etkilemeden özel olarak osteoklast etkinliğini inhibe eder. Osteoklast aktivitesi azalırken kemik oluşumu etkilenmez. İbandronat kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın kemik yıkımını azaltır. Postmenopozal kadınlarda, artmış kemik döngüsünü premenopozal seviyelere düşürür ve kemik kütlelerinde progresif bir net kazanç sağlar.

Klinik etkililik

Kadınlarda artan osteoporotik kırık riskini tanımlamak için düşük KMY, yaş, daha önceki kırık varlığı, ailevi kırık öyküsü, yüksek kemik döngüsü ve düşük vücut kütle indeksi gibi bağımsız risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Postmenopozal osteoporoz tedavisi

Ayda bir kez 150 mg ibandronat

Kemik mineral yoğunluğu (KMY)

Osteoporozlu (başlangıçtaki lomber omurga KMY T-skoru -2.5 SD’nin altında) postmenopozal kadınlarla yapılan iki yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada (BM 16549) ayda bir kez 150 mg ibandronatın KMY’yi arttırmada en az günlük 2.5 mg ibandronat kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hem bir yıllık sonlanım noktasında yapılan birincil analizde, hem de iki yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analizde ispatlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: BM 16549 çalışmasında bir yıllık (primer analiz) ve iki yıllık tedavi (uygun protokol popülasyonu) sonunda, lomber omurga, total kalça, femoral boyun ve trokanter KMY'sinde başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişme				
	Çalışma BM 16549'dan elde edilen bir yıllık veriler		Çalışma BM 16549'dan elde edilen iki yıllık veriler	
Başlangıçtan itibaren ortalama bağıl değişme % [%95 GA]	Günlük 2.5 mg ibandronat (N=318)	Ayda bir 150 mg ibandronat (N=320)	Günlük 2.5 mg ibandronat (N=294)	Ayda bir 150 mg ibandronat (N=291)
Lomber omurga L ₂ -L ₄ KMY'si	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Total kalça KMY'si	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Femoral boyun KMY'si	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Trokanter KMY'si	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Üstelik bir yılda, $p=0.002$ ve iki yılda, $p<0.001$, yapılan geleceğe dönük planlı analizde, 3 ayda bir uygulanan 150 mg ibandronat enjeksiyonunun, lomber omurga KMY'sindeki artışlar açısından, günlük uygulanan oral 2.5 mg ibandronattan üstün olduğu kanıtlanmıştır.

Bir yılda (birincil analiz), ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %91.3'ünde ($p=0.005$), günlük 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %84.0'ında, lomber omurga KMY'sinde başlangıcın üstünde veya başlangıca eşit artış (KMY yanıt verenler) görülmüştür. İki yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan veya günlük 2.5 mg ibandronat alan hastaların, sırasıyla, %93.5'i ($p=0.004$) ve %86.4'ü tedaviye yanıt vermiştir.

Bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %90.0'nın ($p<0.001$), günlük olarak 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %76.7'sinin total kalça KMY'sinde başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür. İki yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %93.4'ünün ($p<0.001$), günlük olarak 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %78.4'ünün total kalça KMY'sinde başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür.

Hem lomber omurga hem de total kalça KMY'sini birleştiren daha zorlu bir kriter düşünüldüğünde, bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan veya günlük 2.5 mg ibandronat alan hastaların, sırasıyla, %83.9'u ($p<0.001$) ve %65.7'si tedaviye yanıt vermiştir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg kollarındaki hastaların, sırasıyla, %87.1'i ($p<0.001$) ve %70.5'i bu kriteri karşılamıştır.

Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri

Ölçülen tüm zaman noktalarında, yani 3, 6, 12 ve 24 ayda serum CTX seviyelerinde klinik olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bir yılda (birincil analiz), başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişmeler, ayda birlik 150 mg ibandronat için -%76, günlük 2.5 mg ibandronat için -%67'dir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg ibandronat kollarındaki ortalama bağıl değişme, sırasıyla, -%68 ve -%62'dir. Bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronat

alan hastaların %83.5'i (p=0.006), günlük olarak 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %73.9'u tedaviye yanıt veren (başlangıçtan itibaren \geq %50 azalma olarak tanımlanmaktadır) olarak değerlendirilmiştir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg kollarındaki hastaların, sırasıyla, %78.7'si (p=0.002) ve %65.6'sı tedaviye yanıt veren olarak değerlendirilmiştir. Çalışma BM 16549'un sonuçlarına dayanılarak, ayda bir uygulanan 150 mg ibandronatın, kırılmaları önlemede en az günlük 2.5 mg ibandronat kadar etkin olması beklenmektedir.

Günlük 2.5 mg ibandronat

İlk üç-yıllık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kırık çalışmasında (MF 4411) yeni radyografik morfometrik ve klinik vertebral kırık insidansında, istatistiksel olarak anlamlı tıbbi olarak da uygun bir düşüş ortaya konmuştur. Bu çalışmada, ibandronat oral olarak günlük 2.5 mg ve deneysel bir rejim olarak aralıklı 20 mg dozunda değerlendirilmiştir. İbandronat sabah günün ilk yiyecek veya içeceğinden 60 dakika önce alınmıştır (doz sonrası perhiz periyodu). Çalışmada 55 ila 80 yaşları arasında, en az 5 yıldır postmenopozal dönemdeki, KMY lomber omurgada en az bir vertebrada (L1 - L4) menopoz öncesi ortalamının (T - skoru) 2 ila 5 SD (standart sapma) altında olan ve bir ila dört yaygın vertebral kırığı olan kadında uygulanmıştır. Bütün hastalar günde 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini almıştır. Etkililik 2928 hastada değerlendirilmiştir.

Günlük uygulanan ibandronat, test edilen her iki tedavi rejiminde de, yeni vertebral kırıkların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ve tıbbi olarak uygun bir azalma göstermiştir. Günlük 2.5 mg'lık rejim, çalışmanın üç yıllık süresi boyunca yeni radyografik vertebral kırıkların oluşumunu %62 (p=0.0001) oranında düşürmüştür. İki yıl sonra %61 bağıl risk azalması gözlenmiştir (p=0,0006). Bir yıllık tedavi sonunda istatistiksel olarak çok büyük bir fark elde edilmemiştir (p=0,056). Kırık oluşumunu engelleyici etkisi çalışma boyunca tutarlı kalmıştır. Etkinin zamanla zayıflamasına dair bir belirti görülmemiştir. Klinik vertebral kırıkların sıklığı da %49 oranında azaltılmıştır (p=0.011). Vertebral kırıkların üzerindeki güçlü etkisi vertebral uzunluk kaybında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak dikkate değer bir azalmayla kendini göstermiştir (p<0.0001).

Tablo 3: MF 4411 3 yıllık kırık çalışması (% , %95 CI)		
	Plasebo (N=974)	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (N=977)
Bağıl risk azalması		%62 (40.9, 75.1)
Yeni morfometrik vertebral kırıklar		%62 (40.9, 75.1)
Yeni morfometrik vertebral kırık oranı	%9.56 [7.5, 11.7]	% 4.68 (3.2, 6.2)
Klinik vertebral kırıkların bağıl risk azalması		%49 (14.03, 69.49)
Klinik vertebral kırık oranı	%5.33 [3.73, 6.92]	%2.75 (1.61, 3.89)
KMY-3.yılda lomber omurgada bazdan ortalama değişiklik	%1.26 [0.8, 1.7]	%6.54 (6.1, 7.0)
KMY-3.yılda tüm kalçada bazdan ortalama değişiklik	%-0.69 (-1.0, -0.4)	%3.36 (3.0, 3.7)

İbandronik asidin klinik etkililiği baz çizgisinde lumbar omur KMY T-skoru <-2.5 olan bir hasta alt grup analizinde daha fazla değerlendirildi. Vertebral kırık riskindeki azalmanın toplam popülasyonda görülen ile tutarlı olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4: Baz çizgisinde lumbar omurga KMY T-skoru<-2.5 olan hastalar için 3 yıllık kırık çalışması MF 4411 (% , %95 CI)		
	Plasebo (N=587)	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (N=575)
Bağlı risk azalması Yeni morfometrik vertebral kırıklar		%59 (34.5, 74.3)
Yeni morfometrik vertebral kırık oranı	%12.54 (9.53, 15.55)	% 5.36 (3.31, 7.41)
Klinik vertebral kırıkların bağlı risk azalması		%50 (9.49, 71.91)
Klinik vertebral kırık oranı	%6.97(4.67, 9.27]	%3.57 (1.89, 5.24)
KMY-3.yılda lumbar omurgada bazdan ortalama değişiklik	%1.13 (0.6, 1.7]	%7.01 (6.5, 7.6)
KMY-3.yılda tüm kalçada bazdan ortalama değişiklik	%-0.70 (-1.1, -0.2)	%3.59 (3.1, 4.1)

MF4411 çalışmasındaki tüm hasta popülasyonlarında, vertebral dışı kırıklarda bir azalma gözlenmedi, ancak günlük ibandronik asidin etkili olduğu gözlenen yüksek-risk alt gruplarında(femoral boyun KMY T-skoru <-3.0 SD), vertebral dışı kırıklarda %69 risk azalması gözlenmiştir.

Günlük 2.5 mg ile tedavide iskeletin vertebral ve vertebral dışı kısımlarında KMY'de ilerleyen artışlar meydana gelmiştir. Plaseboya oranla, üç yıllık lumbar omurga KMY artışı %5.3 olarak saptanmıştır. Baz çizgisine kıyasla bu artış %6.5'tir. Baz çizgisine kıyasla kalçadaki artış, femur boyunda %2.8, total kalçada %3.4, ve trokanterde %5.5 olarak saptanmıştır.

Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretleri (üriner CTX ve serum osteokalsin gibi) premenopozal düzeylere beklenen düşüş göstermiş ve 3-6 aylık bir dönem içinde maksimum düşüşe ulaşmıştır. İbandronat 2.5 mg ile tedaviye başladıktan bir ay sonra kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerinde %50 oranında klinik olarak anlamlı düşüş görülmüştür. Tedavinin kesilmesini takiben, postmenopozal osteoporozla bağlı artan kemik erimesinin patolojik olan tedavi öncesi değerine dönüş olmuştur.

2 ve 3 yıllık tedavisi sonrasında postmenopozal kadınların kemik biyopsilerinin histolojik analizi, normal kemik kalitesi göstermiş ve minerilizasyon hasarına dair bir belirti göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İbandronatın farmakolojik etkileri, direkt olarak gerçek plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili değildir. Bu hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Emilim

İbandronatın oral uygulamadan sonra üst gastrointestinal kanalda absorpsiyonu hızlıdır ve plazma konsantrasyonları 50 mg oral alıma kadar dozla orantılı olarak artarken, bu dozun üzerinde doza-orantılı artıştan daha yüksek artışlar görülmüştür. Gözlenen maksimum plazma konsantrasyonları aç karnına 0.5 ila 2 saat arasında (ortalama 1 saat) elde edilmiştir ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %0.6'dır. İçecek (içme suyu dışında) ya da yiyecek ile alındığında absorpsiyonun derecesi zayıflamıştır. Biyoyararlanım, ibandronat standart kahvaltı ile uygulandığında açlık durumundaki deneklerdeki biyoyararlanıma kıyasla yaklaşık %90 oranında düşer. İbandronat gıda alımından 60 dakika önce alındığında biyoyararlanımda anlamlı bir düşüş olmaz. İbandronat alındıktan sonra, 60 dakikadan daha az süre içerisinde yiyecek ya da içecek alındığında hem biyoyararlanım hem de KMY kazanımları düşer.

Dağılım

İlk sistemik maruziyetten sonra ibandronat hızla kemiğe bağlanır ya da idrarla atılır. İnsanlarda dağılım hacmi en az 90 L'dir ve kemiğe ulaşan doz miktarı dolaşıma giren dozun %40-50'si olarak hesaplanmıştır. İnsan plazmasında protein bağlanması terapötik konsantrasyonlarda yaklaşık %85 - %87 (terapötik dozlarda *in vitro* olarak belirlenmiştir) dir ve bu nedenle ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür.

Biyotransformasyon

Hayvanlarda veya insanlarda ibandronatın metabolize olduğuna dair bir bulgu yoktur.

Eliminasyon

İbandronatın emilen kısmı kemik absorpsiyonu ile dolaşımdan uzaklaştırılır (%40-50) ve geri kalanı böbrekler tarafından değişmeden elimine edilir. İbandronatın absorbe edilmemiş kısmı dışkı ile değişmemiş olarak atılır.

Yarılanma ömrü aralığı geniştir ve doz ve analiz duyarlılığına bağlıdır ancak eliminasyon yarılanma ömrü genellikle 10-72 saat aralığındadır. Erken plazma düzeyleri intravenöz ya da oral uygulamanın sırasıyla 3 ve 8 saat ardından hızla pik değerlerin %10'una düşmektedir.

İbandronatın total klerensi 84-160 mL/dk aralığındaki ortalama değerlerle düşüktür. Renal klerens (sağlıklı postmenopozal kadınlarda yaklaşık 60 mL/dk), total klerensin %50-60'ına denk gelir ve kreatinin klerensiyle ilgilidir. Görünen total ve renal klerens arasındaki farkın kemik tarafından tutulumu yansıttığı kabul edilmektedir.

Salgı yolağının, diğer etkin maddelerin atılımında yer alan bilinen asidik ve bazik taşıma sistemleri içermediği görünmüştür. İlave olarak, ibandronik asit majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez. Sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

İbandronik asidin biyoyararlanım ve farmakokinetiği kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

İrk:

İbandronatın mevcut klinik bulgularında Asyalı ile Kafkas etnik gruplar arası fark olduğuna dair bir kanıt yoktur. Afrika kökenli hastalar ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronatın renal klerensi, kreatinin klerensi ile doğrusal olarak ilişkilidir.

Hastaların büyük çoğunluğunun bu kategorilere girdiği BM 16549 çalışmasında gösterildiği üzere, hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (kreatinin klerensi 30 mL/dk'ya eşit ya da daha yüksek).

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan az) 21 gün boyunca, günlük 10 mg oral uygulama alımı, normal renal fonksiyona sahip olan hastalardan 2-3 kat daha yüksek plazma konsantrasyonları göstermiştir (toplam klerens=129 mL/dk). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronatın total klerensi 44 mL/dk'ya düşmüştür. 0.5 mg intravenöz uygulamadan sonra ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam, renal ve non-renal klerensler sırasıyla %67, %77 ve %50 oranında düşmüştür ancak tolere edilebilirlikte maruziyetin artmasıyla ilişkili bir azalma olmamıştır. Sınırlı klinik deneyime bağlı olarak, FİXBONE ciddi böbrek yetmezliğinde önerilmez. İbandronik asidin farmakokinetik özellikleri hemodiyalize girmeyen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda ibandronik asidin farmakokinetik özellikleri bilinmemektedir. İbandronik asid bu koşullarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibandronatın farmakokinetiği ile ilgili veri yoktur. İbandronatın klerensinde karaciğerin özel bir rolü yoktur ancak renal atılım ve kemikte tutulum yoluyla temizlenir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda FİXBONE'nin güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Çok değişkenli bir analizde yaşın, çalışılan farmakokinetik parametrelerin herhangi birinin bağımsız bir faktörü olduğu bulunmamıştır. Renal fonksiyon yaşla birlikte zayıfladığından dikkate alınması gereken tek faktör budur (bkz. bölüm 5.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda toksik etkiler yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeterince üzerinde olduğu kabul edilen maruziyette gözlenmiş olup, klinik kullanım için çok az anlam ifade etmektedir. Karsinojenik ve genotoksik potansiyele ait belirtiler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidrojen karbonat

Mannitol DC (E421)

Sorbitol (E 420)

Sukraloz (E 955)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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

3 Şaşe PE/Aluminyum/Kuşe Kağıtta kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da 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

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

233/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ