

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FIXBONE 150 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir saşe 150 mg ibandronik asite eşdeğer 168,79 mg ibandronat sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	50,00 mg
Mannitol (E421)	269,21 mg
Sorbitol (E420)	10,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe.

Saşe içinde granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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 FIXBONE 150 mg saşedir. Saşeler tercihen her ay aynı tarihte alınmalıdır.

Uygulama şekli:

FIXBONE 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.

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.

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 uygulanması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2.)

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için 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 bisfosfonatlarda olduğu gibi, osteoporoz tedavisinde FİXBONE kullanmaya başlamadan önce, önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir.
- FİXBONE, birçok bisfosfonatlarda olduğu gibi, özofagus darlığı veya akalazia gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anormalilerinde (bkz. bölüm 4.4) kontrendikedir.
- Gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir.
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda 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

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceği bildirilmiştir. 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 bisfosfonatlar 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 bisfosfonatlarla 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 yasama riskinin, doz talimatlarına uymayan ve/veya özofagus iritasyonunu düşündürecek semptomlar geliştirdikten sonra oral bisfosfonatlar 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 bisfosfonat kullanımıyla bazıları ciddi ve komplikasyonla birlikte seyreden gastrik ve duodenum ülserleri rapor edilmiştir.

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

Bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakaları rapor edilmiştir. Bu vakalar çoğunlukla dental tedavi gören kanser hastalarında görülmekle birlikte, bazıları da postmenopozal osteoporoz hastalarında ve diğer vakalarda görülmüştür. Kanser teşhisi, birlikte sürdürülen tedaviler (örn. kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve birlikte görülen hastalıklar (örn. anemi, koagülopati, enfeksiyon, önceden var olan dental rahatsızlık) çene osteonekrozu için bilinen risk faktörleridir. Vakaların büyük çoğunluğu intravenöz bisfosfonatlarla tedavi gören hastalarda raporlanmıştır ancak bazıları oral tedavi gören hastalarda da görülmüştür.

Bisfosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, dental ameliyat durumu kötüleştirebilir. Dental prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda bisfosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Tedaviyi sürdüren hekim, her hasta için yarar/risk değerlendirmesini yaparak tedavi planına karar vermelidir.

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.

Sodyum uyarısı

FİXBONE 150 mg saşe her bir dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

Mannitol uyarısı

FİXBONE 150 mg saşe her bir dozunda 269,21 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Sorbitol uyarısı

FİXBONE 150 mg saşenin her bir dozunda 10 mg sorbitol (E 420) vardır. 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

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'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 aldıktan sonra 60 dakika süreyle başka oral bir ilaç almamalıdır.

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

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 FİXBONE'nin H₂- antagonistleri ya da gastrik pH artıran diğer etkin maddelerle (örn. proton pompa inhibitörleri) uygulanmasında doz ayarlanmasına gerek 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.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlardaki bir-yıllık bir çalışmada (BM16549), eş zamanlı olarak aspirin veya NSAİİ'lar kullanan hastalardaki üst gastrointestinal olaylar insidansı, günlük olarak 2.5 mg ibandronat veya ayda bir 150 mg ibandronat kullanan hastalar arasında benzer olmuştur.

İbandronatın aylık kullanımını günlük doz rejimi ile karşılaştırılan BM16549 çalışmasına katılan 1500'den fazla hastanın %14'ü 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Emniyeti ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Her gün oral olarak tedavi edilen sıçanlarda ve tavşanlarda ibandronik asidin direkt bir fetal toksik veya teratojenik etkisi olduğu yönünde bir kanıt yoktur ve sıçanlarda 1. jenerasyon yavruların gelişimi üzerinde advers bir etki yoktur.

Gebelik dönemi

FIXBONE gebelik dönemi boyunca kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Gebelerde FIXBONE ile edinilmiş klinik deneyim yoktur.

Laktasyon dönemi

FIXBONE emzirme dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

0.08 mg/kg/gün i.v. ibandronat ile tedavi edilen emziren sıçanlarda, anne sütündeki en yüksek ibandronat konsantrasyonu 8.1 ng/mL'dir ve i.v. uygulamadan sonraki ilk 2 saat içinde görülmüştür. 24 saat sonra, süt ve plazmadaki konsantrasyon benzerdir ve 2 saat sonra ölçülen konsantrasyonun yaklaşık %5'i kadardır.

FIXBONE'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisite çalışmalarında ibandronik asidin sıçanlardaki vücut ağırlığının azalması dışındaki advers etkileri, bir sınıf olarak bisfosfonatlarda gözlenenlerdir. Bunlar implantasyon

bölgelerinin sayısındaki düşüş, doğal doğumun engellenmesi (distosi) ve visseral varyasyonlardaki artıştır (renal pelvis üreter sendromu). Aylık rejim için özel çalışmalar yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FIXBONE'nin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Günlük 2.5 mg ibandronatın güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların %73'ü pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir. Günlük 2.5 mg ibandronatın genel güvenlilik profili tüm bu çalışmalarda plasebo ile benzer olmuştur. Bir advers ilaç reaksiyonu, yani çalışma ilacı ile olası veya muhtemel ilişki içindeki advers olay yaşayan hastaların oranı pivotal tedavi çalışmasında (MF 4411) ibandronat için %19.8 ve plasebo için %17.9 olmuştur.

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. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu şiddet açısından hafif ile orta şiddette olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Ayda bir kez 150 mg veya günde bir kez 2,5 mg ibandronik asit alan post menopozal kadınlarda yürütülen faz III çalışmalarında (BM16549 ve MF 4411) ve pazarlama sonrasında görülen advers reaksiyonlar sistem-organ sınıfına göre aşağıda sıralanmıştır.

Advers reaksiyonların görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Göz hastalıkları:

Seyrek: Oküler inflamasyon *†

Gastrointestinal hastalıklar*:

Yaygın: Özofajit, gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı, dispepsi, diyare, karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Özofageal ülserasyonlar veya striktürler dahil özofajit, disfaji, kusma, mide-barsakta gaza bağlı şişkinlik

Seyrek: Duodenit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Anjiyoödem, yüz ödemi, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Atralji, miyalji, kas ve iskelet ağrıları, kas krampları, kas sertliği

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı

Çok seyrek: Çene osteonekrozu*†

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Grip benzeri hastalık*

Yaygın olmayan: Halsizlik

*Aşağıdaki bilgilere bakınız.

† Pazarlama sonrası deneyimde belirlenmiştir.

Gastrointestinal advers olaylar:

Yeni kanama veya hospitalizasyon olmaksızın peptik ülseri olan hastalar ve ilaç ile kontrol altına alınan dispepsi veya reflüsü olan hastalar dahil gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalar aylık doz uygulanan çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda ayda bir kez 150 mg ve günde bir kez 2,5 mg ibandronat uygulanan tedavi rejimleri arasında üst gastrointestinal advers olay insidansı açısından farklılık gözlenmemiştir.

Grip benzeri hastalık:

Ayda bir kez 150 mg ibandronat uygulamasıyla, tipik olarak ilk doz uygulamasıyla ilgili, geçici grip benzeri semptomlar bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle kısa sürmüştür ve

hafif-orta derecelidir ve de herhangi bir ek ilaç almaksızın tedavi sırasında iyileşmiştir. Grip benzeri hastalıkta bildirilen advers olaylar arasında akut faz reaksiyonu veya miyalji, atralji, ateş, titreme, bitkinlik, bulantı, iştah kaybı ya da kemik ağrısı yer almıştır

Çene osteonekrozu:

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bildirimlerin çoğu kanser hastalarına aittir, fakat bu gibi vakalar osteoporoz tedavisi gören hastalarda da bildirilmiştir. Çene osteonekrozu genellikle diş çekimi ve/veya lokal infeksiyon (osteomyelit dahil) ile ilişkilidir. Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterap, kortikosteoidler ve ağız hijyeninin kötü olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Oküler inflamasyon:

İbandronik asit kullanımıyla üveit, episklerit ve sklerit gibi oküler inflamasyon vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bu olaylar ibandronik asit kesilmeden iyileşmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FİXBONE 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. FİXBONE'yi 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 bağlı 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 biyodeşdeğerlilik çalışmasında ilk dozu (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 bisfosfonatların nitrojen içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bisfosfonattır, 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. İbandronatın kemik dokusu üzerindeki seçici etkisi, bu bileşiğin kemiğin mineral matriksini gösteren hidroksiapatit için olan yüksek afinitesine dayanmaktadır.

İbandronat kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın kemik yıkımını azaltır. Postmenopozal kadınlarda, artmış kemik döngüsünü premenopozal seviyelere düşürür ve kemik kütlesinde progresif bir net kazanç sağlar.

Günlük veya aralıklı ibandronat uygulaması, serum ve üriner kemik döngüsü biyokimyasal gösterge seviyelerinde azalma, artmış kemik mineral yoğunluğu (KMY; BMD: Bone mineral density) ve kırık insidansında düşme ile kendini gösteren azalmış kemik yıkımı ile sonuçlanır.

Etkinlik/Klinik çalışmalar

Postmenopozal osteoporoz tedavisi

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 (her 3 aylık siklus boyunca 12 doz boyunca her iki günde bir 20 mg, 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) 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) menopoza öncesi ortalamasının (T - skoru) 2 ila 5 SD (standart sapma) altında olan ve bir ila dört yaygın vertebral kırığı olan 2946 kadında (etkinlik için 2928 hasta uygundur) uygulanmıştır. Bütün hastalar günde 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini almıştır.

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 oranında düşürmüştür. Klinik vertebral kırıkların sıklığı da %49 oranında azaltılmıştır. Vertebral kırıkların üzerindeki güçlü etkisi vertebral uzunluk kaybında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak dikkate değer bir azalmayla kendini göstermiştir.

Kırık oluşumunu engelleyici etkisi çalışma boyunca tutarlı kalmıştır. Etkinin zamanla zayıflamasına dair bir belirti görülmemiştir.

İbandronat için klinik kırık çalışması vertebra dışı kırıklardaki kırık etkinliğini ortaya koyacak şekilde tasarlanmamasına rağmen, vertebral kırıklarda olduğu gibi, yüksek kırık riski bulunan (femoral boyun KMY T-skoru <-3.0 SD) yüksek-risk alt gruplarında vertebra dışı kırıklarda

da göreceli olarak benzer oranda (%69) risk azalması gözlenmiştir. Klinik çalışma verileriyle, yüksek risk alt gruplarında vertebra dışı kırıklardaki etkinliğinin, diğer bisfosfonatlarla tutarlı olduğu gözlenmiştir.

Günlük dozun plaseboya kıyasla üç yıllık lomber omurga KMY artışı %5.3'tür. Baz çizgisine kıyasla bu artış %6.5'tir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretleri (üriner CTX ve serum Osteokalsin gibi) premenopozal düzeylere düşüş göstermiş ve 3-6 aylık bir dönem içinde maksimum düşüşe ulaşmıştır. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerinin sırasıyla %50 ve %78 oranlarındaki klinik olarak anlamlı düşüşü 2.5 mg ibandronat ve aralıklı 20 mg ile tedaviye başlanmasından bir ay sonra görülmüştür. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerindeki düşüş tedaviye başladıktan 7 gün sonra belirgin olmuştur.

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 3).

Tablo 3: 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 L2-L4 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'ının ($p<0.001$), 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 değişimler, ayda bir defa 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.

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi

Günlük 2.5 mg ibandronat

Primer sonlanma noktası olarak omurga KMY değişiminin kabul edildiği 2 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada kemik kaybının engellendiği gösterilmiştir (MF 4499). Bu çalışmada günlük üç doz seviyesindeki (0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg) ibandronat, plaseboyla karşılaştırılmıştır. Her bir hastaya günde 500 mg'lık bir kalsiyum desteği verilmiştir. Çalışmada, menopozdan beri geçen zamana (1-3 yıl, > 3 yıl) ve başlangıç lomber omurga KMY'sine (T skoru: > -1, -1 ila -2.5) göre sınıflandırılmış, osteoporozu bulunmayan 653 postmenopozal kadın (etkinlik için 648 hasta uygundur) yer almıştır. Günlük 2.5 mg ibandronat, KMY'de plaseboya kıyasla %3.1 ve başlangıca göre %1.9'luk bir ortalama artışla sonuçlanmıştır. Plasebo grubunda, iki yılda menopozdan hemen sonra kemik hasarının hızlandığını doğrulayacak şekilde, lomber omurgada yaklaşık %1'lik bir KMY düşüşü ortaya çıkmıştır. İbandronat tedavisi, menopozdan beri geçen zaman ya da önceden mevcut olan kemik hasarı derecesinden bağımsız olarak, dört sınıfın hepsinde lomber omurgada istatistiksel olarak plasebodan daha yüksek bir KMY cevabıyla sonuçlanmıştır. İbandronat alan hastaların yüzde yetmiş tedaviye cevap vermiştir; cevap lomber omurga KMY'nin başlangıca göre artışı olarak tanımlanmaktadır.

Ayrıca ibandronat, toplam kalçada plasebo grubuna kıyasla %1.8'lik önemli bir ortalama KMY artışı ile sonuçlanmıştır (başlangıçtan %1.2'lik ortalama bağıl değişim).

Tedavinin başlamasından hemen bir ay sonra, kemik yıkımının biyokimyasal belirtilerinde (üriner CTX) klinik olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İbandronatın farmakolojik etkileri, direkt olarak gerçek plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili değildir. Bu hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir; bu çalışmalarda uygulanan toplam doz aynı olmak şartıyla, günlük rejim veya birkaç haftalık ilaçsız bir dönemin yer aldığı (sıçanlarda en az 6 hafta, köpeklerde en az 11 hafta, maymunlarda en az 30 gün ve insanlarda en az 9.5 hafta) aralıklı rejimden sonra ibandronat etkinliğinin eşdeğer olduğu 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 olarak belirlenmiştir 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.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Plazma ibandronik asit konsantrasyonları 50 mg oral alıma kadar dozla orantılı olarak artarken, bu dozun üzerinde doza-orantılı artıştan daha yüksek artışlar görülmüştür.

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 olduğunda 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, FIXBONE ciddi böbrek yetmezliğinde önerilmez.

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. Buna ilaveten terapötik konsantrasyonlarda ibandronik asidin proteine bağlanma oranı %85 olduğu için, ağır karaciğer yetmezliğinde görülen hipoproteinemi, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir artışa yol açmaz.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda FIXBONE'nin güvenlilik ve etkinliği 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 güvenlik 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 geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

3 Saşe PE/Aluminyum/Kuře 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 Yönetmelięi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic Ltd Şti.
Florya Asfaltı Florya İş merkezi
B Blok No: 88/6
Bakırköy / İstanbul
Telefon: 0 212 481 79 52
Faks: 0 212 481 79 52
e-mail: info@mentisilac.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