KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI

İBANOS® 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet 150 mg ibandronik aside eşdeğer miktarda ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	2.7 mg
Gliserol dibehenat	9.0 mg

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkte, yuvarlak, bikonveks, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İBANOS kırık riski yüksek postmenapozal 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 150 mg (*) film kaplı tablettir. Tablet tercihen her ay aynı tarihte alınmalıdır.

(*) referanslar:
1-WO2001/82903
2-WO2001/15703
3-WO2001/97788
4-TR1998/02108

Uygulama şekli:

İBANOS 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:

- Tabletler hasta otururken ya da dik dururken bir bardak içme suyu ile (180 ila 240 mL) bütün halde yutulmalıdır. Hastalar İBANOS aldıktan sonra 60 dakika süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdırlar.
- İBANOS sadece içme suyuyla alınmalıdır. Bazı maden sularının yüksek kalsiyum

konsantrasyonuna sahip olduklarını ve dolayısıyla İBANOS'la birlikte kullanılmaması gerektiğini unutmayınız.

• Orofarengeal ülserasyon potansiyeli nedeniyle hastalar tableti 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 İBANOS 150 mg tablet 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 tablet kullanmaya devam etmelidirler. Hastalar aynı hafta içinde iki tablet almamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda İBANOS'un güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

– İBANOS ibandronata veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

– İBANOS tedavi edilmeyen hipokalsemisi bulunan hastalarda kontrendikedir. Diğer tüm bisfosfonatlarda olduğu gibi, osteoporoz tedavisinde İBANOS kullanmaya başlamadan önce, önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir.

– İBANOS, birçok bisfosfonatlarda olduğu gibi, özofagus darlığı veya akalazia gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anormalilerinde (bkz. bölüm 4.4) kontrendikedir.

– İBANOS, 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 şaft) 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.

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 İBANOS 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, İBANOS 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 yaşama 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 İBANOS 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 İBANOS 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.

Formülasyon, 2,56 mg laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
Formülasyon 1,12 mg gliserol içerir. Gliserol dozunun eşik değerin altında olması nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç-Gıda Etkileşmeleri

Kalsiyum ve diğer multivalent katyonları içeren ürünler (alüminyum, magnezyum, demir gibi) süt ve gıda dahil olmak üzere, yapılan hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak, İBANOS'un absorpsiyonu ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle, İBANOS bir gece önceden en az 6 saat aç olarak alınmalı ve alımını takiben gıda alımı 60 dakika süresince ertelenmelidir.

İlaç-İlaç Etkileşmeleri

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

Postmenopozal kadınlarda yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları tamoksifen ya da hormon replasman tedavisinin (östrojen) etkileşim potansiyelinin olmadığını kanıtlamıştır. Multiplmiyeloma 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 ibandronatın H_2-antagonistleri ya da gastrik pH artıran diğer etkin maddelerle 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 ibandronat 2.5 mg veya ayda bir 150 mg kullanan hastalar arasında benzer olmuştur.

İbandronik asidin aylık kullanımını günlük doz rejimi ile karşılaştırılan BM16549 çalışmasına katılan 1500'den fazla hastanın %14'ü histamin (H_2) blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanmıştır. Bu hastalar arasında ayda bir kez ibandronat 150 mg ile tedavi edilen hastalardaki üst gastrointestinal olaylar görülme sıklığı, günlük ibandronat 2.5 mg ile tedavi edilen hastalardaki ile benzer olmuştur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Emniyeti ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İBANOS'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür. İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir.

İBANOS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İBANOS 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.

İBANOS'un 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

İBANOS'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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.

Tablo 1'de advers reaksiyonlar belirtilmiştir.

İbandronat 2.5 mg'nin güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların %73'ü pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir. Günlük ibandronat 2.5 mg'nin 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.

Tablo 1: Faz III osteoporoz çalışmalarında araştırmacının muhtemelen veya olasılıkla tedavi ile bağlantılı olduğunu düşündüğü, yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları (>1/100, ≤1/10) – BM16549'dan elde edilen bir yıllık veriler ve plasebo kontrollü kırığa karşı çalışması MF 4411'den elde edilen üç yıllık veriler

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Anaflaktik reaksiyon/şok
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi		
Göz hastalıkları			Göz inflamasyonu†*	
Gastrointestinal hastalıklar	Özofajit, Gastrit, Gastroözofajiyal 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	
Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, miyalji, kas iskelet ağrıları, kas krampı, kas iskelet sertliği	Sırt ağrısı	Atipik subtrokanterik ve diafizeal femoral kırıklar†	Çene kemiği osteonekrozu*†

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 semptomlar

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

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda çene kemiği osteonekrozu bildirilmiştir. Raporların çoğunluğu kanser hastalarına aittir, ancak benzer olaylar osteoporoz tedavisi gören hastalarda da bildirilmiştir. Çene osteonekrozu genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomiyelit dahil) ile ilişkilidir. Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve kötü ağız hijyeni de risk faktörleri olarak kabul edilir.

Göz bozuklukları

İbandronik asit dahil bifosfonatlarla tedavi sırasında üveit, episklerit, sklerit gibi oküler enflamasyon vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bisfosfonat 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İbandronik asit 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. İbandronik asidi 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: Bisfosfonatlar
ATC kodu: M05BA06

Farmakodinamik etkiler
İbandronatın farmakodinamik etkisi, kemik yıkımının inhibisyonudur. Deneysel in vivo çalışmalarda, ibandronat, gonadal fonksiyonun durmasından, retinoidler, tümor 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 ibandronat 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 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 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.

Etkinlilik/Klinik çalışmalar

Postmenopozal osteoporoz tedavisi

Günlük İbandronat 2.5 mg

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, ibandronik asit oral olarak günlük 2.5 mg ve deneysel bir rejim olarak aralıklı 20 mg (her 3 aylık siklüs boyunca 12 doz boyunca her iki günde bir 20 mg, 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) dozunda değerlendirilmiştir. İbandronik asit 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 (L_1 – L_4) menopoz öncesi ortalamanın (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 ibandronik asit, 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 ibandronat 2.5 mg ve aralıklı 20 mg ile tedaviye başlanmasından bir ay sonra görülmüştür. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerindeki düşüş tedaviye başladıktan 7 gün sonra belirgin olmuştur.

İbandronik asit 150 mg ayda bir kez
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 ibandronik asidin KMY'yi arttırmada en az günlük 2.5 mg ibandronik asit 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 İbandronik asit 2.5 mg (N=318)	Ayda bir İbandronik asit 150 mg (N=320)	Günlük İbandronik asit 2.5 mg (N=294)	Ayda bir İbandronik asit 150 mg (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 ibandronik asit 150 mg enjeksiyonunun, lomber omurga KMY'sindeki artışlar açısından, günlük uygulanan oral ibandronik asit 2.5 mg'den üstün olduğu kanıtlanmıştır.
Bir yılda (birincil analiz), ayda bir 150 mg ibandronik asit alan hastaların %91.3'ünde (p=0.005), günlük 2.5 mg ibandronik asit 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 ibandronik asit alan veya günlük 2.5 mg ibandronik asit alan hastaların, sırasıyla, %93.5'i (p=0.004) ve %86.4'ü tedaviye yanıt vermiştir.
Bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronik asit alan hastaların %90.0'ının (p<0.001), günlük olarak 2.5 mg ibandronik asit alan hastaların ise %76.7'sinin total kalça KMY'sinde başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür. İki yılda, ayda bir 150 mg ibandronik asit alan hastaların

%93.4'ünün (p<0.001), günlük olarak 2.5 mg ibandronik asit 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 ibandronik asit alan veya günlük 2.5 mg ibandronik asit 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 ibandronik asit için –%76, günlük 2.5 mg ibandronik asit için –%67'dir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg kollarındaki ortalama bağıl değişme, sırasıyla, –%68 ve –%62'dir. Bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronik asit alan hastaların %83.5'i (p=0.006), günlük olarak 2.5 mg ibandronik asit alan hastaların ise %73.9'u tedaviye yanıt veren (başlangıçtan itibaren ≥%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 ibandronik asidin, kırılmaları önlemede en az günlük 2.5 mg ibandronik asit kadar etkin olması beklenmektedir.

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. İBANOS 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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Cinsiyet:
İbandronik asidin biyoyararlanım ve farmakokinetiği kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Irk:
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, İBANOS 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 İBANOS'un 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 güvenlilik 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 ÖZELLİKLERİ
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Tablet çekirdeği: Povidon, mikrokristalin selüloz, mısır nişastası 1500, krospovidon, kolloidal silikon dioksit, gliserol dibehenat.
Film kaplama: Opadry OY-LS-28908 (beyaz II) [Hipromelloz, laktoz monohidrat, titanyum dioksit (E171), Makrogol/PEG 4000].

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil

6.3. Raf ömrü:
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İBANOS 150 mg film kaplı tabletler, uygun sayıda (1 – 3 tablet) PA/ALL/PVC – alüminyum folyo blister (alu-alu blister) ve kullanma talimatı içeren bir ambalaj içinde sağlanır.

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

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4
34349-Esentepe-İSTANBUL
Tel: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

230/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.04.2011
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-