

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBANOS® 3 mg/3 mL i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir ampul, 3 ml'lik çözelti içinde 3 mg ibandronik asite eşdeğer miktarda 3.375 mg ibandronat sodyum monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 23 mg

Sodyum asetat trihidrat: 7.5 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

İBANOS kırık riski yüksek postmenapozal kadınlarda kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Tavsiye edilen doz her üç ayda bir 15-30 saniyelik intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanan 3 mg'dır.

Hastalar destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar.

Bir dozun atlanması durumunda uygun olan ilk durumda enjeksiyon uygulanmalıdır.

Daha sonraki enjeksiyonlar, son enjeksiyon gününden itibaren 3'er ay arayla olacak şekilde programlanmalıdır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Karaciğer yetmezliği:

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

**Böbrek yetmezliği:**

Serum kreatinini  $\leq 200$   $\mu\text{mol/l}$  (2.3 mg/dl)'ye eşit ya da daha az olan veya kreatininin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 ml/dk'ya eşit ya da daha fazla olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Serum kreatinini  $> 200$   $\mu\text{mol/l}$  (2.3 mg/dl)'den fazla olan veya kreatininin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 ml/dk'dan az olan hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen klinik verinin sınırlı olmasından dolayı 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde verilen İBANOS kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2.).

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastalarda İBANOS'un güvenlik ve etkinliği araştırılmamıştır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Doz ayarlaması gerekli değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- İBANOS ibandronata veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.
- 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde verilen İBANOS tedavi edilmeyen hipokalsemi bulunan hastalarda kontrendikedir.

**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.

Diğer intravenöz uygulanan bisfosfonatlar gibi İBANOS da serum kalsiyum değerlerinde geçici düşüslere neden olabilir.

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

Serum kreatini  $200 >$   $\mu\text{mol/l}$  (2.3 mg/dl)'den fazla olan veya kreatininin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 ml/dk'dan az olan hastalarda, yapılan çalışmalardan elde edilen klinik verinin sınırlı olmasından dolayı 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde verilen İBANOS kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2.).

Tedavi sırasında, böbrek üzerine potansiyel yan etkiye sahip ilaç tedavisi görenler veya hastalığı

bulunanlar tıbbi açıdan düzenli olarak kontrol edilmelidir. **Doku hasarına neden olabileceği için İBANOS ampülü intra-arteriyal veya paravenöz uygulamamaya özel dikkat gösterilmelidir.**

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 kötüleştirilebilir. 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.

Kalp yetmezliği riski bulunan hastalarda aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

İntravenöz ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda, ölümcül olabilen vakaları da içeren anafilaktik reaksiyon/şok vakaları rapor edilmiştir.

BONVIVA intravenöz olarak uygulanacağı zaman uygun tıbbi destek ve gözlem koşullarının hazır bulundurulması gerekmektedir. Eğer anafilaktik veya diğer şiddetli hipersensitivite reaksiyonları meydana gelirse, infüzyon hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 3 ml'lik çözelti içinde 30,93 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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

##### **İlaç-İlaç Etkileşimleri**

İbandronat insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyarmadığı görüldüğünden 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 atılıma uğrar ve herhangi bir biyotransformasyondan geçmez. Atılım yolu, diğer bazı ilaçların atılımında yer aldığı bilinen asidik ya da bazik transport sistemlerini içermemektedir.

Postmenopozal kadınlarda yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları tamoksifen ya da hormon replasman tedavisi (östrojen) ile etkileşim potansiyelinin olmadığını kanıtlamıştır.

Multipl miyeloma hastalarında intravenöz ibandronat melfalan/prednisolon ile birlikte uygulandığında etkileşim görülmemiştir.

#### **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**

3 aylık doz rejimine özel çalışmalar yapılmamıştır. İBANOS'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İBANOS gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya fetal gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Günlük intravenöz doz rejimiyle tedavi edilen sıçanlarda ve tavşanlarda ibandronik asidin direkt bir fetal toksik veya teratojenik etkisi olduğu yönünde bir kanıt yoktur. Vücut ağırlığı artışı sıçanlarda 1. jenerasyon yavrularda azalmıştır. Emniyeti ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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.

Emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme toksisite çalışmalarında ibandronik asidin sıçanlardaki vücut ağırlığı artışının azalması dışında diğer advers etkileri, bir sınıf olarak bisfosfonatlarda gözlenenlerdir. Bunlar implantasyon bölgelerinin sayısındaki düşüş, doğal doğumun engellenmesi (distosi) ve visseral varyasyonlardaki artıştır (renal pelvis üreter sendromu).

#### **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 güvenilirliği 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 güvenilirlik 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 (BM16550) her üç ayda bir 3 mg intravenöz ibandronat enjeksiyonu ile günlük 2.5 mg oral ibandronatın genel güvenilirliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Advers etki görülen hastaların oranı her üç ayda bir 3 mg ibandronat enjeksiyonu için bir yıl ve iki yıl sonra sırasıyla %26 ile %28.6 iken, günlük 2.5 mg oral ibandronat için sırasıyla %20.4 ile %22.6 olmuştur. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu şiddet açısından hafif ile orta şiddette olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Tablo 1: Bir yıllık tedaviden sonra faz III osteoporoz çalışmasında (BM16550) ve faz III kırığa karşı çalışmada (MF 4411, üç yıllık çalışma) araştırmacının muhtemelen veya olasılıkla, çalışma ilacı ile bağlantılı olduğunu düşündüğü yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları (>1/100; ≤1/10)

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
İmmün sistem hastalıkları			Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Anaflaktik reaksiyon/şok
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı			

<b>Göz hastalıkları</b>			Göz inflamasyonu†*	
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Flebit/tromboflebit		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Özofajit, Gastrit, Gastroözofajiyal reflü, Dispepsi, Diyare, Abdominal ağrı, Bulantı			
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Kaşıntı		Anjiyoödem, yüz ödemi, ürtiker	
<b>Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Artralji, miyalji, kas iskelet ağrıları, sırt ağrısı	Kemik ağrısı	Atipik subtrokanterik ve diafizal femoral kırıklar†	Çene kemiği osteonekrozu*†
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Grip benzeri semptomlar, yorgunluk	Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar, asteni		

\*Daha fazla bilgi için alt kısımlara bakınız.

†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

#### Belli advers reaksiyonların tanımı

##### *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**

İBANOS ile tedavide doz aşımı ile ilgili özel bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu bileşik sınıfı hakkındaki bilgiler doğrultusunda intravenöz doz aşımı hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi ile sonuçlanabilir. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum serum değerlerinde klinik olarak düşüşler olduğunda, sırasıyla intravenöz kalsiyum glukonat, potasyum veya sodyum fosfat ve magnezyum sülfat uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapotik grup: Bisfosfonatlar

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 erimesini engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen erimesi 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 uygulamasına 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 oral ibandronik asit uygulamasının her ikisinde de, ibandronatın kırık azaltıcı etkinlik gösterdiği, klinik çalışma (MF4411) ile doğrulanmıştır.

Postmenopozal kadınlarda hem günlük hem de aralıklı ( ay başına 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) oral ve intravenöz ibandronat dozları, kemik erimesi idrar biyokimyasal göstergelerinin doza bağımlı olarak azaltılmasına sebep olmuştur.

İBANOS intravenöz enjeksiyon serum tip I kollajenin çapraz bağı C telopeptidi (CTX) seviyelerini tedaviye başladıktan 3-7 gün sonra ve osteokalsin seviyelerini 3 ay içinde düşürür.

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

Günlük ibandronat 2.5 mg ve her üç ayda bir, 1 mg'a kadar aralıklı dozlarda i.v. uygulamada postmenopozal kadınlarda iki ve üç yıllık tedaviden sonra yapılan kemik biyopsilerinin histolojik analizleri, kemiklerin normal kalitede olduğunu göstermiştir ve mineralizasyon bozukluğu belirtisi bulunmamıştır.

#### 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.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

##### Postmenopozal osteoporoz tedavisi

##### Günlük ibandronat 2.5 mg

İlk üç yıllık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kırık çalışmasında (MF 4411) yeni radyografik morfometrik ve klinik vertebral kırık insidansında, istatikselsel 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 sıkls 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 ieeğinden 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<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) menopoz 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 düşüğe 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.

İbandronat 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon

Kemik mineral yoğunluğu (KMY)

Osteoporozlu (başlangıçtaki lomber omurga KMY T-skoru  $-2.5$  SD'nin altında) menopoz sonrası kadınlarla yapılan 2 yıllık, randomize, çift kör, çok merkezli bir eşdeğerlilik çalışmasında (BM 16550) 3 ayda bir uygulanan ibandronat 3 mg intravenöz enjeksiyonun en az günlük uygulanan oral ibandronat 2.5 mg kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bütün hastalar günde 400 IU vitamin D ve 500 mg kalsiyum takviyesi almıştır. Bu durum, hem bir yıllık sonlanım noktasında yapılan birincil analizde, hem de iki yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analizde ispatlanmıştır (Tablo 2).

Çalışma BM 16550'den elde edilen verilere ilişkin bir yıllık dönüm noktasında yapılan birincil analiz ile 2 yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analiz, lomber omurgadaki KMY'de, total kalçada, femoral boyunda ve trokanterde meydana gelen ortalama artışlar açısından, 3 ayda bir enjeksiyon yoluyla uygulanan 3 mg doz rejimi ile günlük oral 2.5 mg doz rejiminin eşdeğer olduğunu göstermiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma BM16550’de bir yıllık (primer analiz) ve iki yıllık (uygun protokol popülasyonu) tedaviden sonra başlangıca göre lomber omurga, total kalça, femoral boyun ve trokanterde ortalama bağıl değişiklik

Başlangıca göre ortalama bağıl değişiklik % [95% CI]	Bir yıllık çalışma BM 16550 verileri		İki yıllık çalışma BM 16550 verileri	
	Günlük ibandronat 2.5 mg (N=377)	Üç ayda bir İbandronat 3 mg enjeksiyon (N=365)	Günlük İbandronat 2.5 mg (N=334)	Üç ayda bir İbandronat 3 mg enjeksiyon (N=334)
Lomber omurga L2-L4 KMY	3.8 [3.4, 4.2]	4.8 [4.5, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	6.3 [5.7, 6.8]
Total kalça KMY	1.8 [1.5, 2.1]	2.4 [2.0, 2.7]	2.2 [1.8, 2.6]	3.1 [2.6, 3.6]
Femoral boyun KMY	1.6 [1.2, 2.0]	2.3 [1.9, 2.7]	2.2 [1.8, 2.7]	2.8 [2.3, 3.3]
Trokanter KMY	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.2, 4.4]	3.5 [3.0, 4.0]	4.9 [4.1, 5.7]

Bununla birlikte, bir yılda,  $p < 0.001$ , ve iki yılda,  $p < 0.001$ , yapılan prospektif planlı analizde, lomber omurga KMY’sindeki artışlar açısından, 3 ayda bir uygulanan ibandronat 3 mg enjeksiyonun, günlük uygulanan oral ibandronat 2.5 mg’den üstün olduğu kanıtlanmıştır.

Lomber omurga KMY’si için, 1 yıllık tedavi sonunda KMY, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların %92.1’inde, günlük olarak oral yoldan 2.5 mg alan hastaların ise %84.9’unda artmış veya aynı kalmıştır (yani tedaviye cevap vermişlerdir) ( $p = 0.002$ ). 2 yıllık tedavi sonunda, 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların %92.8’i ve 2.5 mg oral tedavi gören hastaların %84.7’sinde lomber omurga KMY’si artmış veya aynı kalmıştır ( $p = 0.001$ ). Total kalça KMY’si için, bir yılda her 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların %82.3’ü, günlük olarak oral yoldan 2.5 mg alan hastaların ise %75.1’i tedaviye cevap verendir. 2 yıllık tedavi sonunda, 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların %85.6’sında, 2.5 mg oral tedavi gören hastaların ise %77.0’ında total kalça KMY’si artmış veya aynı kalmıştır ( $p = 0.004$ ). Hem lomber omurgada hem de total kalçada bir yılda KMY’si artan veya aynı kalan hastaların oranı 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon kolunda %76.2 ve günlük olarak oral yoldan 2.5 mg kolunda %67.2’dir ( $p = 0.007$ ). İki yılda, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon kolundaki ve günlük 2.5 mg kolundaki hastaların sırasıyla %80.1’i ve %68.8’i bu kriteri karşılamıştır ( $p = 0.001$ ).

#### Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri

Ölçülen tüm zamanlarında, serum CTX seviyelerinde klinik olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. 12 ayda başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişimler, 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon rejimi için -%58.6, oral 2.5 mg doz rejimi için -%62.6’dır. Ayrıca, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların %64.8’i, günlük olarak oral yoldan 5.5 mg alan hastaların ise %64.9’u tedaviye cevap veren (başlangıçtan itibaren  $\geq$ %50 azalma olarak tanımlanmaktadır) olarak tanınmıştır.

Serum CTX azalması 2 yılı aşkın bir süre boyunca sürmüş ve her iki tedavi grubunda hastaların yarısından fazlası cevap veren olarak tanımlanmıştır. Çalışma BM 16550'nin sonuçlarına dayanılarak, 3 ayda bir uygulanan ibandronat 3 mg intravenöz enjeksiyonun, kırılmaları önlemede en az günlük oral yoldan uygulanan ibandronat 2.5 mg etkin olması beklenmektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

İbandronatın etki yeri kemikte olduğu için, 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.

İbandronatın plazma konsantrasyonları, 0.5 mg ila 6 mg arası yapılan intravenöz uygulama sonucu, doza bağlı olarak artar.

### Emilim:

Geçerli değildir.

### 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. İbandronat insan P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 izozimlerini invitro olarak inhibe etmez.

### Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben ibandronatın emilen kısmı kemik absorpsiyonu ile dolaşımdan uzaklaştırılır (%40-50) ve geri kalanı böbrekler tarafından değişmeden elimine edilir.

Yarılanma ömrü aralığı doz ve analiz duyarlılığına bağlıdır ancak eliminasyon yarılanma ömrü genellikle 10-72 saat aralığındadır. Erken plazma düzeyleri intravenöz veya oral uygulamanın 3 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 farmakokinetiği kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

#### İrk:

İbandronatın mevcut klinik bulgularında Asyalı ve 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.

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) 0.5 mg intravenöz uygulamadan sonra total, 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, ibandronat 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 hipoproteinemiyi, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir artışa yol açmaz.

#### Geriyatrik popülasyon:

İbandronatın metabolize olmadığı bilindiğinden, yaşlı hastalarla genç hastalar arasında ibandronat eliminasyonundaki tek farklılığın renal fonksiyonlarda yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle olması beklenmektedir (bkz.bölüm 5.2.). Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.

#### Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda ibandronatın güvenlik ve etkililiği araştırılmamıştır.

### **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 klorür  
Asetik asit  
Sodyum asetat trihidrat  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **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**

1 adet amber renkli, tip I cam ampul, bir adet kullanma talimatı ile birlikte, karton kutularda ambalajlanır.

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

İBANOS enjeksiyonu tek kullanım içindir. Yalnızca partikül içermeyen, berrak çözelti içeren ampuller kullanılmalıdır.

İntravenöz kullanım konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

İBANOS intravenöz infüzyon yoluyla uygulanacaksa, yalnızca izotonik salin veya %5 dekstroz solüsyonu ile uygulanmalıdır.

Kullanılmayan enjeksiyonluk çözelti gereksinimlere 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**

254/61

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

İlk ruhsat tarihi: 03.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-