

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBOFIX 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

İBOFIX 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.

##### Uygulama şekli:

İBOFIX 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 İBOFIX aldıktan sonra 60 dakika süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdır.
- İBOFIX sadece içme suyuyla alınmalıdır. Bazı maden sularının yüksek kalsiyum konsantrasyonuna sahip olduklarını ve dolayısıyla İBOFIX'le 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 İBOFİX 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  $\geq 30$  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, İBOFİX uygulaması önerilmemektedir.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastalarda İBOFİX'in güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

**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 İBOFİX 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, İBOFİX 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 İBOFİX 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 Antiinflatuvar İlaçlar) ve bisfosfonatlar gastrointestinal rahatsızlıkla ilişkilendirildiğinden bunların İBOFİX 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 kötüleştirilebilir. Dental prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda bisfosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekroz riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Tedaviyi sürdüren hekim, her hasta için yarar/risk değerlendirmesini yaparak tedavi planına karar vermelidir.

Bu tıbbi ürün, 2.56 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 1.12 mg gliserol içerir. Gliserol dozunun 10 g/doz altında olması nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

#### 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, İBOFIX'in absorpsiyonu ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle, İBOFIX bir gece önceden en az 6 saat aç olarak alınmalı ve 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 İBOFIX'in absorpsiyonuyla etkileşebilirler. Bu nedenle, hastalar İBOFIX almadan en az 6 saat önce ve aldıktan sonra 60 dakika süreyle başka oral bir ilaç almamalıdır.

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

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<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>) 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

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

İBOFIX gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### Laktasyon dönemi

İBOFIX 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.

İBOFIX'in 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

İBOFIX'in 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 güvenilirliklerinin 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 ( $>1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) – 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 ( $\geq 1/10$ ); 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). 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 diafizal femoral kırıklar†	Çene kemiği osteonekrozu*†
Genel bozukluklar ve uygulama	Grip benzeri semptomlar	Yorgunluk		

<b>bölgesine ilişkin hastalıklar</b>				
--------------------------------------	--	--	--	--

\*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 (osteomyelit 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.

#### *Anafilaktik reaksiyon/şok*

İntravenöz ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olaylar dahil olmak üzere anafilaktik 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