

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONDRONAT 6 mg/6 mL i.v. infüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir flakon, 6 mL infüzyon için konsantre solüsyon içinde, 6 mg ibandronik aside eşdeğer miktarda 6.75 mg ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 51.60 mg

Sodyum asetat: 1.224 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon.

Partikülsüz, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Bondronat kemik metastazlı meme kanseri hastalarındaki iskelet ile ilgili olayların (radyoterapi ve cerrahiye gerektiren komplikasyonlar ve patolojik fraktür) önlenmesinde,
- Metastazlı veya metastazlı olmayan tümör kaynaklı hiperkalsemi tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BONDRONAT tedavisi sadece kanser tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Kemik Metastazlı Meme Kanseri Hastalarındaki İskelet ile İlgili Olayların Önlenmesi

Kemik metastazlı meme kanseri hastalarındaki iskelet ile ilgili olayların önlenmesi için tavsiye edilen doz, her 3-4 haftada bir verilen 6 mg intravenöz infüzyondur. Doz en az 15 dakikada infüze edilmelidir. İnfüzyon için flakon içeriği, izotonik sodyum klorür solüsyonuna veya %5'lik dekstroz solüsyonuna eklenmelidir.

Daha kısa infüzyon zamanı (örn. 15 dak) yalnızca normal böbrek fonksiyonu veya hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için kullanılmalıdır.

Kreatin klerensi 50 mL/dak'nın altında olan hastalar için kısa infüzyon zamanını tanımlayacak hiçbir veri bulunmamaktadır. Hekimler, dozlama hakkında tavsiye ve hasta gruplarında kullanım için Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar bölümüne bakmalıdır.

Tümöre bağlı olarak gelişen hiperkalsemi tedavisi

BONDRONAT ile tedaviye başlamadan önce, hasta % 0.9 sodyum klorürle yeterli rehidrate edilmelidir. Tümörün tipi ile birlikte, hiperkalseminin şiddeti de dikkate alınmalıdır. Genel olarak, osteolitik kemik metastazı olan hastalar, hümorale tipte hiperkalsemisi olan hastalara göre daha düşük dozlara gereksinim duymaktadırlar. Şiddetli hiperkalsemisi (albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu* ≥ 3 mmol/L veya ≥ 12 mg/dL) olan çoğu hastada 4 mg'lık tek doz yeterlidir. Orta derecede hiperkalsemisi olan hastalarda (albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu < 3 mmol/L veya < 12 mg/dL) 2 mg etkili bir dozdur. Klinik çalışmalarda kullanılan en yüksek doz 6 mg olmuştur ancak bu doz etkinlik açısından ek bir fayda getirmez.

* Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu konsantrasyonları aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

$$\text{Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu (mmol/L)} = \text{serum kalsiyumu (mmol/L)} - [0.02 \times \text{albümin (g/L)}] + 0.8$$

veya

$$\text{Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu (mg/dL)} = \text{serum kalsiyumu (mg/dL)} + 0.8 \times [4 - \text{albümin (g/dL)}]$$

Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumunu mmol/L'yi mg/dL'ye çevirmek için 4 ile çarpınız.

Çoğu vakada yüksek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara 7 günde indirilebilir. Nükse kadar geçen medyan süre (albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 3 mmol/L'nin üzerine yeniden çıkması) 2 mg ve 4 mg dozlarda 18-19 gündür. Nükse kadar geçen medyan süre 6 mg'lık dozda 26 gündür.

Sınırlı sayıda hasta (n=50) hiperkalsemi için ikinci bir infüzyon almıştır. Tekrarlayan hiperkalsemi durumunda veya yeterli etkinlik sağlanamadığında, tedavinin tekrarı düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

İskelet ile ilgili olayların önlenmesinde: Flakonların içeriği 100 ml izotonik sodyum klorür solüsyonuna veya 100 ml %5'lik dekstroz solüsyonuna ilave edilir ve en az 15 dakikada infüze edilir.

Tümör kaynaklı hiperkalsemi tedavisinde: BONDRONAT, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Bu amaçla, flakonların içeriği 500 mL izotonik sodyum klorür solüsyonuna (veya 500 mL %5'lik dekstroz solüsyonu) eklenmeli ve -2 saatten uzun süre- infüze edilmelidir.

Hazırlanan solüsyonun dikkatsizce arter-içi uygulaması tavsiye edilmediği gibi, paravenöz uygulama da doku hasarına neden olabilir, BONDRONAT'ın intravenöz olarak uygulandığından emin olmaya özen gösterilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği ($Kl_{KR} \geq 50$ ve < 80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Meme kanseri ve metastatik kemik hastalığı olan hastalardan, iskelet olaylarının önlenmesi için tedavi edilen ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ($Kl_{KR} \geq 30$ ve < 50 mL/dak) veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ($Kl_{KR} < 30$ mL/dak) aşağıdaki dozlama önerilerine uyulması gerekir (bkz. bölüm 5)

Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz/İnfüzyon zamanı ¹	İnfüzyon hacmi ²
≥ 50 $Kl_{KR} < 80$	6 mg/15 dakika	100 mL
≥ 30 $Kl_{KR} < 50$	4 mg/1 saat	500 mL
< 30	2 mg/1 saat	500 mL

¹ Her 3-4 haftada bir uygulama

² %0.9 sodyum klorür solüsyonu veya %5 dekstroz solüsyonu

Kreatinin klerensi < 50 mL/dak olan kanser hastalarında 15 dakikalık infüzyon zamanı araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığı beklenmektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik üzerine yeterli veri bulunmadığından, BONDRONAT 18 yaşın altındaki hastalar için tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- BONDRONAT hipokalsemide kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4)
- BONDRONAT ibandronik aside veya ilacın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Diğer bisfosfonatlara duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda önlem alınmalıdır.
- BONDRONAT çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik deneyim yokluğu nedeniyle BONDRONAT çocuklarda kullanılmamalıdır.

Meme kanserine bağlı kemik metastazı olan hastalarda yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalar, uzun süreli BONDRONAT tedavisi ile böbrek

fonksiyonlarında herhangi bir bozulma belirtisi göstermemiştir. Bununla birlikte, her bir hastanın klinik değerlendirmesine bağı olarak, BONDRONAT ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu, serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Klinik veri bulunmadığından, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır.

Kalp yetmezliği riski bulunan hastalarda aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır. 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.

Metastatik kemik hastalığı için BONDRONAT tedavisine başlanmadan önce, hipokalsemi ve diğer kemik ve mineral metabolizması bozuklukları etkin şekilde tedavi edilmelidir. Tüm hastalar için, yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Günlük alımın yetersiz olduğu durumlarda, hastalar kalsiyum ve D vitamini desteği almalıdırlar. Hipokalsemi gelişebilir ve hastanın serum kalsiyum düzeyleri buna göre ayarlanmalıdır.

Primer olarak intravenöz uygulanan bisfosfonatlar dahil çeşitli tedavi rejimleri gören kanserli hastalarda, genellikle diş çekimi ve/veya lokal infeksiyonla (osteomyelit dahil) ilişkili çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroidler de almıştır. Çene osteonekrozu, ayrıca oral bisfosfonatlarla tedavi edilen osteoporoz hastalarında da rapor edilmiştir.

Berberinde gelen risk faktörleri (örn. kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, zayıf oral hijyen) bulunan hastalarda, bisfosfonatlarla tedavi öncesinde uygun koruyucu diş hekimliği ile dental bir kontrol düşünülmelidir.

Bu hastalar tedavi süresince, invaziv dental prosedürlere eğer mümkünse kaçınılmalıdır. Bisfosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, dental ameliyat durumu kötüleştirilebilir. Dental prosedürlere ihtiyaç duyan hastalar için bisfosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Tedaviyi yapan hekimin klinik kararı, tek tek yarar/risk değerlendirmesine dayanarak her hastanın tedavisine yol göstermelidir.

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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

BONDRONAT 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.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BONDRONAT kalsiyum içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Dispozisyonla ilişkili klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. İbandronik asit sadece renal sekresyon ile elimine edilir ve biyotransformasyona uğramaz. Sekresyon yollarının, diğer etkin maddelerin atılımında rol alan, bilinen asidik veya bazik transport sistemlerini içermediği gözlenir. Ayrıca, ibandronik asit major insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemlerini uyarmaz. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %87'dir, bu nedenle ibandronik asidin diğer etkin maddelerin yerini alma olasılığı düşüktür.

Her iki ilaç da serum kalsiyum seviyelerini uzun süreli olarak düşürdüğünden, bisfosfonatlar aminoglikozidlerle birlikte uygulandığında önlem alınması tavsiye edilir.

Olası simultane hipomagnezemi varlığına karşı ayrıca dikkatli olunmalıdır.

Klinik çalışmalarda BONDRONAT, genel olarak kullanılan antikanser ilaçları, diüretikler, antibiyotikler ve analjezik ilaçlar ile birlikte klinik bir etkileşim meydana gelmeden uygulanmıştır.

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

İbandronik asidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Fareler üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BONDRONAT gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbandronik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, intravenöz uygulama sonrasında sütte düşük miktarlarda ibandronik asit varlığını göstermiştir.

BONDRONAT emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda, BONDRONAT verildiğinde, üreme performansı ve doğurganlık değerlendirme parametreleri etkilenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BONDRONAT'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bondronat'ın güvenlilik profili, önerilen dozda Bondronat'ın intravenöz uygulaması için onaylanmış endikasyonlarda yapılan kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir.

Tümör kaynaklı hiperkalsemi tedavisi çok yaygın olarak vücut sıcaklığında artış ile ilişkilendirilmiştir. Yaygın olmayan vakalarda serum kalsiyum seviyesi normal seviyenin altında gözlenmiştir. Çoğu vakada özel bir tedaviye gerek kalmadan birkaç saat veya gün sonra belirtiler kaybolmuştur.

Meme kanseri ve kemik metastazları olan hastalarda iskelet olaylarının önlenmesinde, tedavi çok yaygın olarak asteniye takip eden vücut sıcaklığında artış ve baş ağrısı ile ilişkilendirilmiştir.

Advers olayların tablo şeklinde listesi

Tablo 1, pivotal faz III çalışmaları (Tümör kaynaklı hiperkalsemi tedavisinde: 311 hastaya Bondronat 2 mg veya 4 mg uygulanmıştır; kemik metastazlı meme kanseri hastalarında iskelet ile ilişkili olaylarının önlenmesi: 152 hastaya 6 mg Bondronat uygulanmıştır) ve pazarlama sonrası deneyimlerde oluşan advers reaksiyonları listelemektedir.

Tablo 1 Bondronat'ın İntravenöz Uygulaması İçin Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

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
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Sistit, vajinit, oral kandidiyazis		
(Kist ve polipler		Benign cilt		

de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar		neoplazması		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi, kan diskrazisi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Aşırı duyarlılık [†] , bronkospazm [†] , anjiyoödem [†] , anafilaktik reaksiyon/şok ^{†**}
Endokrin hastalıkları	Paratiroid bozukluğu			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalsemi ^{**}	Hipofosfatemi		
Psikiyatrik hastalıklar		Uyku bozukluğu, anksiyete, duygudurum değişkenliği		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, sersemlik, disgüzi (tat alma bozukluğu)	Serebrovasküler bozukluk, sinir kökü lezyonu, amnezi, migren, nevralsi, hipertoni, hiperestezi, sirkumoral parestezi, parosmi		
Göz hastalıkları	Katarakt		Oküler inflamasyon ^{†**}	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Sağırılık		
Kardiyak hastalıkları	Kalp (dal) bloku	Miyokardiyal iskemi, kardiyovasküler bozukluk, palpasyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Farenjit	Akciğer ödemi, stridor		

Gastrointestinal hastalıklar	Diyare, kusma, dispepsi, gastrointestinal ağrı, diş bozukluğu	Gastroenterit, gastrit, ağız ülserasyonu, disfaji, dudak iltihabı		
Hepato-bilier hastalıklar		Kolelitiyazis		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri hastalıkları, ekimoz	Döküntü, alopesi		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Osteoartrit, miyalji, artralji, eklem bozuklukları, kemik ağrısı		Atipik subtrokanterik ve diafiseal femur kırıkları†	Çene osteonekrozu†**
Böbrek ve idrar hastalıkları		Üriner retensiyon, renal kist		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Pelvik ağrı		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi, grip benzeri hastalık**, periferik ödem, asteni, susuzluk	Hipotermi		

Araştırmalar	Gamma-GT artışı, kreatinin düzeylerinde artış	Kan alkali fosfataz artışı, kilo kaybı		
Yaralanma ve zehirlenme		İncinme, enjeksiyon yerinde ağrı		

**Daha fazla bilgi için aşağıya bakınız
†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiřtir.

Belli advers reaksiyonların tanımı

Hipokalsemi

Böbreklerden kalsiyum atılımındaki azalmaya, serum fosfat düzeylerinde terapötik tedbirler gerektirmeyen bir azalma eşlik edebilir. Serum kalsiyum düzeyi hipokalemik değerlere azalabilir.

Grip benzeri hastalık

Ateş, titreme, kemik ve / veya kas ağrısı benzeri ağrıdan oluşan grip benzeri sendrom görülmüştür. Çoğu durumda özel bir tedavi gerektirmez ve semptomlar birkaç saat / birkaç gün sonra kendiliğinden iyileşir.

Çene osteonekrozu

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bildirimlerin büyük bölümü kanserli hastalara ilişkindir fakat bu tip vakalar ayrıca osteoporoz tedavisi alan hastalarda da bildirilmiştir. Çene osteonekrozu genellikle diş çekilmesi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile ilişkilidir. Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve yetersiz ağız hijyeni de risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Oküler inflamasyon

İbandronik asit kullanımıyla üveit, episklerit ve sklerit gibi göz inflamasyonu olayları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bu olaylar ibandronik asit sonlandırılana kadar ortadan kalkmamıştır.

Anafilaktik reaksiyon/şok

İntravenöz ibandronik asit ile tedavi uygulanan hastalarda ölümcül olaylar dahil anafilaktik reaksiyon/şok vakaları bildirilmiştir.

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

BONDRONAT ile hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Bugüne kadar BONDRONAT ile akut zehirlenme vakaları bildirilmemiştir.

Böbrekler ve karaciğer yüksek dozla yapılan prelinik çalışmalarda toksisite için hedef organlar olduğundan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.

Klinik açıdan ilişkili hipokalsemi, intravenöz kalsiyum glukonat uygulamasıyla iyileştirilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bisfosfonatlar

ATC kodu: M05BA06

İbandronik asidin farmakodinamik etkisi, kemik rezorpsiyonunun inhibisyonudur. Deneysel in-vivo çalışmalarda ibandronik asit, gonadal fonksiyonun durması, retinoidler ve tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerin sebep olduğu deneysel uyarımlı kemik hasarını engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik rezorpsiyonu inhibe edilmiştir, bu da tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütlesiyle sonuçlanmıştır.

Hayvan modelleri, ibandronik asidin osteoklastik etkinliğin son derecede güçlü bir inhibitörü olduğunu doğrulamaktadır. Gelişmekte olan sıçanlarda, tümörle ilgili osteoliz tedavisinin gerektirdiği dozun 500 katı olan dozlarda bile mineralizasyon bozulmamıştır.

Metastatik kemik hastalığının hayvan modellerinde ibandronik asit, yeni kemik metastazlarının gelişmesini önlemenin yanı sıra, insan meme kanseri hücreleri tarafından başlatılan henüz oluşmuş metastazların progresyonunu da baskılamıştır. Direkt anti tümör etki in vitro olarak ve immün sistemi baskılanmış sıçanlarda da gösterilmiştir. İntraossöz Walker tümör modelinde, ibandronik asit ile trabeküler bütünlüğün ve kortikal kemiğin dramatik rezorpsiyonu tamamen inhibe edilmektedir.

İbandronik asit ayrıca subkutan modelde, hiperkalsüriyi inhibe etmiştir. Bu etkiler direkt olarak osteoklast sayısındaki değişiklikler ve üriner kemik rezorpsiyonu belirteçleri ile korelasyon halindedir. MCF-7 fare modelinde osteosklerotik metastazların azalması ile de gösterildiği gibi, tüm modellerde tedavi ne kadar erken başlatılırsa tüm faydalı etkiler o kadar belirgin olmaktadır. Anti metastatik özellikler, kemik matriksinden salınan osteoklast kaynaklı tümör büyüme faktörlerinin azalması ile açıklanabilir. Yapılan in vitro çalışmalarda kemik parçalarının ibandronik asit ile ön tedavisinin, tümör hücrelerinin bağlanması ve yayılması kadar invazyonlarını da inhibe ettiği görülmüştür. Tedavi edilmemiş kemik parçalarına tümör hücreleri ile birlikte eklendiğinde ibandronik asit, taksoidler gibi sitotoksik ajanlarla birlikte ilave etkinlik göstermiştir.

Metastatik kemik hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmalar, kemik rezorpsiyonu markerleri ile kendini gösteren kemik osteolizi üzerine doza bağlı bir inhibitör etkinin ve iskelet komplikasyonları üzerinde de doza bağlı bir etkinin olduğunu göstermektedir.

Tümör kaynaklı hiperkalsemi bulunan hastalarla yapılan çalışmalar, ibandronik asidin tümör kaynaklı osteoliz ve özellikle tümör kaynaklı hiperkalsemi üzerine olan inhibitör etkisinin, serum kalsiyumundaki düşüş ve üriner kalsiyum atılımı ile karakterize olduğunu göstermektedir.

Etki Mekanizması

İbandronik asit, kemik dokusu üzerinde etkili olan ve spesifik olarak osteoklast etkinliğini inhibe eden, bisfosfonatların azot içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bisfosfonattır. Osteoklastların toplanmasını etkilemez. İbandronik asidin kemik dokusu üzerindeki seçici etkisi, bu bileşiğin kemiğin mineral matriksini temsil eden hidroksiapatit için olan yüksek afinitesine dayanmaktadır.

İbandronik asit kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın kemik rezorpsiyonunu azaltır.

Malign hastalığa bağlı olarak gerçekleşen kemik rezorpsiyonu, uygun kemik oluşumu ile dengelenemeyen aşırı kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. İbandronik asit osteoklast aktivitesini selektif olarak inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve böylece malign hastalığa bağlı olarak görülen iskelet komplikasyonlarını azaltır.

Klinik/ Etkinlik çalışmaları

Kemik metastazlı meme kanseri hastalarındaki iskelet ile ilgili olayların önlenmesinde yapılan klinik çalışmalar

Meme kanseri olan hastalardaki metastatik kemik hastalığının BONDRONAT ile tedavisi 96 haftalık randomize plasebo kontrollü faz III çalışma ile değerlendirilmiştir.

Meme kanserli ve radyolojik olarak kanıtlanmış kemik metastazı olan kadın hastalar, plasebo (158 hasta) veya 6 mg i.v. BONDRONAT (154 hasta) alacak şekilde randomize edilmişlerdir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, periyodik iskelet ile ilişkili olay oranıdır (SMPR) ve bu da, çalışmanın alt kollarından olan aşağıdaki iskelet ile ilgili olayları (SRE) içeren bir bileşik sonlanım noktasıdır;

- Kemiğe radyoterapi
- Kırıkların tedavisi için kemik ameliyatı
- Vertebral kırıklar
- Vertebral olmayan kırıklar

SMPR analizleri zamana bağlı olup 12 haftalık tek bir periyot içinde oluşan bir veya daha fazla olayın potansiyel olarak birbiriyle ilgili olabileceği düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle verilen herhangi bir 12 haftalık periyot içinde gerçekleşen birden fazla sayıdaki olaylar, tek bir olay olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen veriler 6 mg BONDRONAT i.v.' nin plaseboya oranla zamana bağlı iskelet hasarlanma oranı (SMPR) ile ölçülen iskeletle ilgili olayların (SRE)

azalmasında önemli bir avantaj sağladığını göstermiştir (p= 0.004). Ayrıca iskeletle ilgili olay sayısı da BONDRONAT ile anlamlı bir düşüşe neden olmuştur ve plaseboya oranla iskelet ilgili olay riskinde %40 azalma meydana gelmiştir (ilgili risk 0.6, p= 0.003). Etkinlik sonuçları Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo 2 Etkinlik sonuçları (Metastatik kemik hastalığı olan meme kanserli hastalar)

Tedavi	İskelet ile ilişkili olay oranı SMPR (hasta başına)		İskelet ile ilgili olaylar (SRE)	
	Plasebo ile karşılaştırıldığında oranda düşüş	p değeri	Plasebo ile karşılaştırıldığında risk azalması (%)	p-değeri
BONDRONAT intravenöz infüzyon (6 mg, her 3-4 haftada bir)	0.29	0.004	40	0.003

İkincil sonlanım noktaları, kemik ağrısı ölçümü, yaşam kalitesi ve idrardaki kemik rezorpsiyonu belirteçlerinin ölçülmesini içermektedir.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 6 mg i.v. BONDRONAT uygulamasının kemik ağrılarında istatistiksel olarak belirgin bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Tüm çalışma boyunca ağrı alt sınırın altına düşmüştür ve bu düşüşe analjezik ihtiyacında anlamlı bir azalma eşlik etmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, BONDRONAT ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesindeki kötüleşme de belirgin olarak azalmıştır. Bu ikincil etkinlik sonlanım noktalarının sonuçları Tablo-3’de özetlenmiştir.

Tablo 3 İkincil etkinlik sonuçları (metastatik kemik hastalığı olan meme kanserli hastalar)

	Plasebo n=158	BONDRONAT 6 mg n=154	p - değeri
Kemik ağrısı *	0.21	-0.28	p<0.001
Analjezik kullanımı *	0.90	0.51	p=0.083
Yaşam Kalitesi *	-45.4	-10.3	p=0.004

* Başlangıç ve son değerlendirme arasındaki ortalama değişiklik

Plasebo ile karşılaştırıldığında, BONDRONAT ile tedavi edilen hastalarda, kemik rezorpsiyonunun üriner işaretlerinde (piridinolin ve deoksipiridinolin), istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, belirgin bir azalma söz konusudur.

Metastatik meme kanserli 130 hastanın katıldığı bir çalışmada, 1 saat veya 15 dakika infüze edilen BONDRONAT’ın güvenliliği karşılaştırılmıştır. Renal fonksiyon göstergelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. 15 dakikalık infüzyon sonrası ibandronik asidin genel advers olay profili, uzun süreli infüzyon zamanlarında bilinen

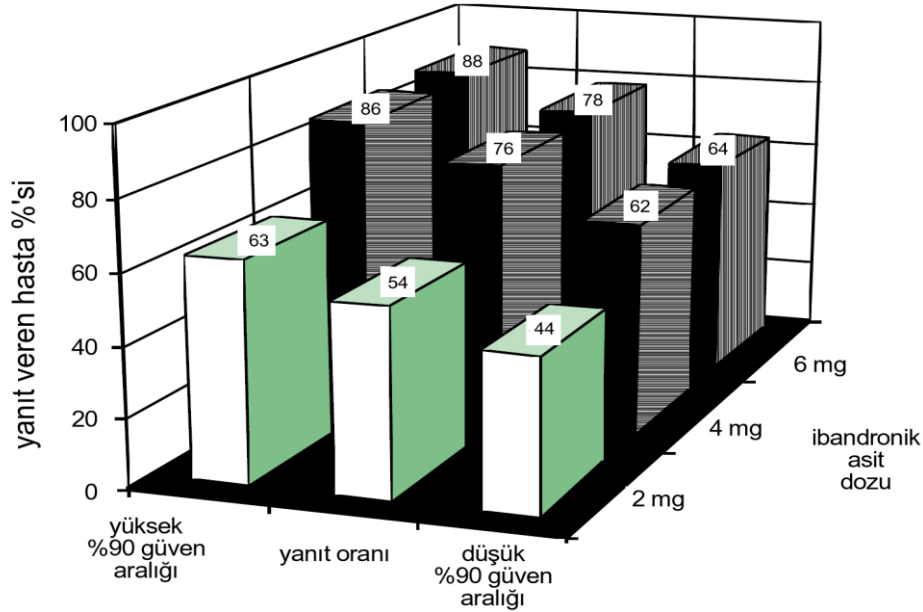
güvenlilik profili ile tutarlıdır ve 15 dakikalık infüzyon zamanının kullanımı ile ilgili herhangi bir yeni güvenlik konusu tespit edilmemiştir.

Kreatinin klerensi 50 mL/dak'nın altında olan kanser hastalarında, 15 dakikalık infüzyon zamanı araştırılmamıştır.

Tümöre bağlı oluşan hiperkalsemi tedavisinde yapılan klinik çalışmalar

Malign hiperkalsemide tümöre bağlı oluşan hiperkalsemi hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, tümöre bağlı oluşan osteoliz ve spesifik olarak tümöre bağlı oluşan hiperkalsemiye karşı ibandronik asidin inhibitör etkisinin, serum kalsiyumunda ve üriner kalsiyum atılımında düşüşle karakterize olduğu görülmüştür.

Tedavi için önerilen doz aralığında, yeterli rehidratasyon sonrası, albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyum alt sınırı ≥ 3 mmol/L olan hastalarda yapılan çalışmalarda gözlenen güven aralıkları ile birlikte yanıt oranları aşağıda açıklanmıştır:



Bu hastalar ve dozlarla, normokalsemiye ulaşmak için gereken medyan süre 4-7 gündür. Nükse kadar geçen ortalama süre (albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyumunun tekrar 3 mmol/L'nin üstüne çıkması) ise 18-26 gündür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İki saat boyunca süren 2, 4 ve 6 mg ibandronik asit infüzyonu sonrasında farmakokinetik özellikler dozla orantılı olmuştur.

Emilim:

İntravenöz infüzyon ile uygulandığı için geçerli değildir.

Dağılım:

İlk sistemik maruziyet sonrası, ibandronik asit hızla kemiğe bağlanır veya idrarla atılır. İnsanlarda görülen terminal dağılım hacmi en az 90 L'dir ve kemiğe ulaşan dozun, dolaşımdaki dozun %40-50'si olduğu tahmin edilmektedir. İnsan

plazmasındaki proteinlere bağlanma oranı terapötik konsantrasyonlarda yaklaşık %87'dir ve bu nedenle yer değiştirmeye bağlı olarak ortaya çıkan ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür.

Biyotransformasyon:

İbandronik asidin hayvanlarda veya insanlarda metabolize olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

İbandronik asidin sistemik dolaşımdaki kısmı dolaşımdan kemik dokusuna absorbe edilerek dolaşımdan uzaklaştırılır (%40-50). Geri kalan kısmı değişmemiş olarak böbrek yoluyla atılır. İbandronik asidin absorbe edilmeyen kısmı feçes ile değişmemiş olarak atılır.

Gözlenen yarı ömür aralığı geniştir ve doz ile kişinin duyarlılığına bağlıdır; ancak görünen terminal yarı ömür genellikle 10-60 saat aralığındadır. Bununla birlikte, başlangıçtaki plazma seviyeleri hızla düşerek, intravenöz veya oral uygulamadan sonra sırasıyla 3 ila 8 saat içinde doruk değerlerin %10'una ulaşır. Metastatik kemik hastalığı olan hastalara, 48 hafta boyunca, 4 haftada bir ibandronik asit intravenöz infüzyon uygulandığında, sistemik akümülyasyon gözlenmemiştir.

İbandronik asidin total klerensi düşüktür ve ortalama değerleri 84-160 mL/dak aralığındadır. Renal klerens (postmenopozal sağlıklı kadınlarda yaklaşık 60 mL/dak), total klerensin %50-60'ı kadardır ve kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Görünen total ve renal klerens arasındaki farkın, kemik tarafından alınan miktarı yansıttığı düşünülmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

100 mg'lık oral doz ve 6 mg'lık intravenöz doza kadar, ibandronik asidin plazma konsantrasyonları doza bağlı olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

İbandronik asidin erkekler ve kadınlardaki biyoyararlanımı ve farmakokinetiği benzerdir.

İrk:

Asyalılar ve beyaz ırk arasında ibandronik asidin dağılımında klinik olarak ilişkili etnik farklılıklarla ilgili bir kanıt rastlanmamıştır. Afrika kökenli hastalarla ilgili çok az veri mevcuttur.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda, ibandronik asit maruziyeti kreatinin klerensi (Cl_{KR}) ile ilişkilidir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan (ortalama tahmini $Cl_{KR} = 21.2$ mL/dak) ve 2 mg tek doz (15 dakika infüzyon süresi) alan hastalarda ortalama EAA_{0-24h} , sağlıklı gönüllülere kıyasla %110 artmıştır. Tek doz 6 mg intravenöz uygulamadan (15 dakika infüzyon süresi) sonra, hafif (ortalama tahmini $Cl_{KR} = 68.1$ mL/dak) ve orta derecede (ortalama

tahmini $Cl_{KR} = 41.2$ mL/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama EAA_{0-24h} , sağlıklı gönüllülere (ortalama tahmini $Cl_{KR} = 102$ mL/dak) kıyasla sırasıyla %14 ve %86 artmıştır. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama C_{maks} artmamış, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise %12 artmıştır. Hafif derecede böbrek yetmezliği ($Cl_{KR} \geq 50$ ve < 80 mL/dak) olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Meme kanseri ve metastatik kemik hastalığı olan hastalarda, iskelet olaylarının önlenmesi için tedavi edilen ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ($Cl_{KR} \geq 30$ ve < 50 mL/dak) veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ($Cl_{KR} < 30$ mL/dak) dozda ayarlama yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz prosedüründe ibandronatın yaklaşık %37'si vücuttan temizlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ibandronik asidin farmakokinetiğine dair veri bulunmamaktadır. İbandronik asit metabolize olmadığı, fakat renal atılım ve kemiğe alım yolu ile temizlendiği için, karaciğerin ibandronik asidin klerensinde belirgin bir rolü bulunmamaktadır. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Terapötik konsantrasyonlarda ibandronik asidin proteine bağlanma oranı yaklaşık % 87'dir, bu sebeple şiddetli karaciğer hastalığında gözlenen hipoproteineminin, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı artışlara yol açması mümkün değildir.

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.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük hastalarda, BONDROSTAT'ın kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda klinik kullanımla düşük bağlantı olasılığını işaret eder şekilde, hayvanlardaki toksik etki maksimum insan maruziyetinin aşıldığı dozlarda görülmüştür. Diğer bisfosfonatlarla olduğu gibi, sistemik toksisitenin ilk hedef organı böbrek olarak tespit edilmiştir.

Karsinojenite

Karsinojenik potansiyele dair hiçbir belirti görülmemiştir.

Mutajenite

Genotoksikite testleri sonucunda ibandronik asidin genotoksik potansiyeli olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

Üreme toksisitesi

Fertilite çalışmalarında, 1.2 mg/kg/gün i.v. ibandronik asit dişi sıçanlarda üreme yeteneğini bozacak etkiler göstermiş, 1.0-16.0 mg/kg/gün oral dozlarda ve

1.2 mg/kg/gün i.v. dozlarda da implantasyon bölgelerinin sayısında düşüşe neden olmuştur.

Teratojenite

Oral veya intravenöz olarak tedavi edilen sıçan ve tavşanlarda ibandronik asit için direkt fetal toksisite veya teratojenik etki gözlenmemiştir.

Diğer

İbandronik asidin, üreme toksisitesi çalışmalarında sıçanlarda görülen yan etkileri, bisfosfonatlar sınıfında beklenen yan etkilerdir. Bunlar F₁ yeni doğan sıçanlarda, implantasyon bölgelerinin sayısında düşüş, normal doğum gücülüğü (distosi), viseral varyasyonlarda artış (renal pelvis üreter sendromu) ve diş anormalliklerini içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Asetik asit (%99)
Sodyum asetat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Potansiyel geçimsizlikleri önlemek için, BONDRONAT infüzyon konsantresi yalnızca izotonik sodyum klorür solüsyonu veya %5'lik dekstroz solüsyonu ile seyreltilmelidir. BONDRONAT kalsiyum içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

Seyreltikten sonra: Ürünü içeren infüzyon solüsyonu 24 saat süresince kimyasal ve fiziksel olarak stabildir (25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız).

Mikrobiyolojik açıdan, intravenöz infüzyon solüsyon anında kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda, kullanımdan önceki saklama koşulu ve zamanı, kullanan kişinin sorumluluğundadır. Seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda gerçekleşmediği sürece, kullanıma kadar geçen süre 2-8°C'de 24 saatin üzerinde olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kullanıma hazır hale getirilen ürünün saklama koşulu için 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

BONDRONAT 6 mg/6 mL i.v. infüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon, Tip I cam flakon, Ph. Eur.1 ve 5 adet.

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

BONDRONAT sadece tek kullanım içindir. Yalnızca partikülsüz, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

BONDRONAT'ın intravenöz kullanma talimatlarına sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

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

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Caddesi, No:13 Güney Plaza
34398 Maslak/İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

120/06

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24 Kasım 2006

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ