

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

GAUD T 6 mg/6 mL i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde:

Bir flakon, 6 mL infüzyon için konsantre çözelti içinde, 6 mg ibandronik aside e de er miktarda 6.75 mg ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 52.65 mg

Sodyum asetat trihidrat: 8.334 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

nfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.

Gözle görülebilir yabancı madde içermeyen, renksiz berrak çözelti.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- GAUD T 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 ekli

GAUD T tedavisi sadece kanser tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından ba latılmalıdır.

#### Pozoloji/ Uygulama sıklı ı ve süresi:

Kemik Metastazlı Meme Kanseri Hastalarındaki skelet ile lgili 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. nfüzyon için flakon içeri i, izotonik sodyum klorür solüsyonuna veya %5'lik dekstroz solüsyonuna eklenmelidir.

Daha kısa infüzyon zamanı (örn. 15 dak) yalnızca normal böbrek fonksiyonu veya hafif böbrek yetmezli i 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 Yetmezli i Olan Hastalar bölümüne bakmalıdır.

Tümöre ba lı olarak geli en hiperkalsemi tedavisi

GAUD T ile tedaviye ba lamadan önce, hasta %0.9 sodyum klorürle yeterli rehidrate edilmelidir. Tümörün tipi ile birlikte, hiperkalseminin iddeti de dikkate alınmalıdır. Genel olarak, osteolitik kemik metastazı olan hastalar, hümorale tipte hiperkalsemisi olan hastalara

göre daha düşük dozlara gereksinim duymaktadırlar. İddetli hiperkalsemisi (albümine göre düzeltilmi serum kalsiyumu\* 3 mmol/L veya 12 mg/dL) olan ço u hastada 4 mg'lık tek doz yeterlidir. Orta derecede hiperkalsemisi olan hastalarda (albümine göre düzeltilmi serum kalsiyumu < 3 mmol/L veya < 12 mg/dL) 2 mg etkili bir dozdur. Klinik çalı malarda kullanılan en yüksek doz 6 mg olmu tur ancak bu doz etkinlik açısından ek bir fayda getirmez.

\* Albümine göre düzeltilmi serum kalsiyumu konsantrasyonları a a ıdaki gibi hesaplanmaktadır:

Albümine göre düzeltilmi serum kalsiyumu (mmol/L) = serum kalsiyumu (mmol/L) - [0.02 x albümin (g/L)] + 0.8

**veya**

Albümine göre düzeltilmi serum kalsiyumu (mmol/dL) = serum kalsiyumu (mg/dL) + 0.8 x [4 - albümin (g/dL)]

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

Ço u vakada yüksek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara 7 günde indirilebilir. Nükse kadar geçen medyan süre (albümine göre düzeltilmi 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 almı tır. Tekrarlayan hiperkalsemi durumunda veya yeterli etkinlik sa lanamadı nda, tedavinin tekrarı dü ünülmelidir.

#### **Uygulama ekli:**

skelet ile ilgili olayların önlenmesinde: Flakonların içeri i 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: GAUD T, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Bu amaçla, flakonların içeri i 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 edilmedi i gibi, paravenöz uygulama da doku hasarına neden olabilir, GAUD T'in intravenöz olarak uygulandı ndan emin olmaya özen gösterilmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/karaci er yetmezli i:**

Hafif derecede böbrek yetmezli i (Kl<sub>KR</sub> 50 ve <80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli de ildir. Meme kanseri ve metastatik kemik hastalı ı olan hastalardan, iskelet olaylarının önlenmesi için tedavi edilen ve orta derecede böbrek yetmezli i olan hastalarda (Kl<sub>KR</sub> 30 ve <50 mL/dak) veya ciddi böbrek yetmezli i olan hastalarda (Kl<sub>KR</sub> <30 mL/dak) a a ıdaki dozlamaya önerilerine uyulması gerekir (bkz. bölüm 5)

---

Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz/ nfüzyon zamanı <sup>1</sup>	nfüzyon hacmi <sup>2</sup>
50 Kl <sub>KR</sub> <80	6 mg/15 dakika	100 mL
30 Kl <sub>KR</sub> <50	4 mg/1 saat	500 mL
<30	2 mg/1 saat	500 mL

---

<sup>1</sup>Her 3-4 haftada bir uygulama

<sup>2</sup>%0.9 sodyum klorür solüsyonu veya %5 dekstroz solüsyonu

Kreatinin klerensi < 50 mL/dak olan kanser hastalarında 15 dakikalık infüzyon zamanı ara tırlmamı tır.

Karaci er yetmezli i olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadı ı beklenmektedir (bkz. bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililik üzerine yeterli veri bulunmadı ından, GAUD T 18 ya ın altındaki hastalar için tavsiye edilmemektedir.

#### **Geriyatik popülasyon:**

Doz ayarlaması gerekli de ildir.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- GAUD T hipokalsemide kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4)
- GAUD T ibandronik aside veya ilacın içerdi i di er maddelerden herhangi birine a ır ı duyarlılı ı oldu u bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Di er bisfosfonatlara duyarlılı ı oldu u bilinen hastalarda önlem alınmalıdır.
- GAUD T çocuklarda kullanılmamalıdır.

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

Klinik deneyim yoklu u nedeniyle GAUD T çocuklarda kullanılmamalıdır.

Meme kanserine ba lı kemik metastazı olan hastalarda yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalı malar, uzun süreli GAUD T tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma belirtisi göstermemi tir. Bununla birlikte, her bir hastanın klinik de erlendirmesine ba lı olarak, GAUD T ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu, serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Klinik veri bulunmadı ından, a ır karaci er yetmezli i olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır.

Kalp yetmezli i riski bulunan hastalarda a ır ı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur aft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile geli mektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık a rısı ile ba vuran hastalar atipik kırık üphesi ile de erlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

Metastatik kemik hastalığı için GAUD T 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) ilgili 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.

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

Bu hastalar tedavi süresince, invaziv dental prosedürlere mümkünse kaçınılmalıdır. Bisfosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, dental ameliyat durumu kötüleşebilir. 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 değerlendirilmesine dayanarak her hastanın tedavisine yol göstermelidir.

Bu tıbbi ürün her mL’inde 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

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

GAUD T intravenöz olarak uygulanacağı zaman uygun tıbbi destek ve gözlem koşullarının hazır bulundurulması gerekmektedir. Diğer anafilaktik veya diğer iddetli hipersensitivite reaksiyonları meydana gelirse, infüzyon hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri**

GAUD T kalsiyum içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Dispozisyonla ilgili klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Ibandronik 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 alı malarda GAUD T, genel olarak kullanılan antikanser ilaçları, diüretikler, antibiyotikler ve analjezik ilaçlar ile birlikte klinik bir etkile im meydana gelmeden uygulanmı tır.

Etkile im çalı maları yalnızca yeti kinlerde yapılmı tır.

### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ili kin hiçbir etkile im çalı ması yürütölmemi tır.

### **Pediyatrik popölasyon:**

Pediyatrik popölasyona ili kin hiçbir etkile im çalı ması yürütölmemi tır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlarda ve do um kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

bandronik asidin gebe kadınlarda kullanımına ili kin yeterli veri mevcut de ildir. Fareler üzerinde yapılan ara tırmalar üreme toksisitesinin bulundu unu göstermi tır (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

GAUD T gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

bandronik asidin anne sütüne geçip geçmedi i bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda gerçekle tirilen çalı malar, intravenöz uygulama sonrasında sütte dü ük miktarlarda ibandronik asit varlı mını göstermi tır.

GAUD T emziren annelerde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yetene i/ Fertilité**

Klinik dı ı çalı malarda, GAUD T verildi inde, üreme performansı ve do urganlık de erlendirme parametreleri etkilenmi tır (bkz. bölüm 5.3).

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

GAUD T'in araç ve makine kullanımını üzerine etkisi ile ilgili yapılmı herhangi bir çalı ma bulunmamaktadır.

## **4.8 stenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

bandronatın güvenlilik profili, önerilen dozda ibandronatın intravenöz uygulaması için onaylanmı endikasyonlarda yapılan kontrollü klinik çalı malardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmi tır.

Tümör kaynaklı hiperkalsemi tedavisi çok yaygın olarak vücut sıcaklı nda artı ile ili kilendirilmi tır. Yaygın olmayan vakalarda serum kalsiyum seviyesi normal seviyenin

altında gözlenmi tir. Ço u vakada özel bir tedaviye gerek kalmadan birkaç saat veya gün sonra belirtiler kaybolmu tur.

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

#### Advers olayların tablo ekinde listesi

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

#### **Tablo 1 bandronatın intravenöz Uygulaması için Bildirilen Advers Etki Reaksiyonları**

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); 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 sıklığa göre sunulmaktadır.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Enfeksiyon	Sistit, vajinit, oral kandidiyazis		
<b>(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar</b>		Benign cilt neoplazması		
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>		Anemi, kan diskrazisi		
<b>Bağırsık sistemi hastalıkları</b>				Ağrı duyarlılık <sup>†</sup> , bronkospazm <sup>†</sup> , anjiyoödem <sup>†</sup> , anafilaktik reaksiyon/ ölümler <sup>**</sup>
<b>Endokrin hastalıkları</b>	Paratiroid bozukluğu			
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Hipokalsemi**	Hipofosfatemi		
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>		Uyku bozukluğu, anksiyete, duygudurum değişiklikleri		
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı, sersemlik, disgüzi (tat alma bozukluğu)	Serebrovasküler bozukluk, sinir kökü lezyonu, amnezi, migren, nevralji, hipertoni, hiperestezi, sirkumoral parestezi, parosmi		

<b>Göz hastalıkları</b>	Katarakt		Oküler inflamasyon†**	
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>		Sa ırlık		
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Kalp (dal) bloku	Miyokardiyal iskemi, kardiyovasküler bozukluk, palpitasyon		
<b>Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Farenjit	Akci er ödemi, stridor		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Diyare, kusma, dispepsi, gastrointestinal a rı, di bozuklu u	Gastroenterit, gastrit, a ız ülserasyonu, disfaji, dudak iltihabı		
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>		Kolelitiazis		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Deri bozuklukları Ekimoz	Döküntü, alopesi		
<b>Kas-iskelet bozuklukları, ba dokusu ve kemik hastalıkları</b>	Osteoartrit, miyalji, artralji, eklem bozuklukları, kemik a rısı		Atipik subtrokanterik ve diafiseal femur kırıkları†	Çene osteonekrozu†**
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>		Üriner retensiyon, renal kist		
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>		Pelvik a rı		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıkları</b>	Asteni, Influenza-benzeri hastalık, Periferal ödem, Susuzluk hissi	Pireksi, grip benzeri hastalık**, periferal ödem, asteni, susuzluk	Hipotermi	
<b>Ara tırmalar</b>	Gamma-GT artı 1, kreatinin düzeylerinde artı	Kan alkali fosfataz artı 1, kilo kaybı		
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>		ncinme, enjeksiyon yerinde a rı		

\*\*Daha fazla bilgi için a a ıya bakınız

†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmi tir.

## Belli advers reaksiyonların tanımı

### Hipokalsemi

Böbreklerden kalsiyum atılımındaki azalmaya, serum fosfat düzeylerinde terapötik tedbirler gerektirmeyen bir azalma e lik edebilir. Serum kalsiyum düzeyi hipokalemik de erlere azalabilir.

### Grip benzeri hastalık

Ate , titreme, kemik ve / veya kas a rısı benzeri a rıdan olu an grip benzeri sendrom görülmü tür. Ço u durumda özel bir tedavi gerektirmez ve semptomlar birkaç saat / birkaç gün sonra kendili inden iyile ir.

### Çene osteonekrozu

Bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakaları rapor edilmi tir. Bu vakalar ço unlukla kanser hastalarında görülmekle birlikte, bazıları da postmenopozal osteoporoz hastalarında görülmü tür. Çene osteonekrozu genellikle di çekimi ve/veya lokal infeksiyonla (osteomyelit dahil) ili kilidir. Kanser te hisi, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve zayıf oral hijyen de bilinen risk faktörleridir (bkz. bölüm 4.4).

### Oküler inflamasyon

bandronik asit kullanımıyla üveit, episklerit ve sklerit gibi göz inflamasyonu olayları bildirilmi tir. Bazı vakalarda bu olaylar ibandronik asit sonlandırılana kadar ortadan kalkmamı tir.

### Anafilaktik reaksiyon/ ok

ntravenöz ibandronik asit ile tedavi uygulanan hastalarda ölümcül olaylar dahil anafilaktik reaksiyon/ ok vakaları bildirilmi tir.

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmi tir.

### üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz a ımı ve tedavisi**

GAUD T ile hiçbir doz a ımı vakası bildirilmemi tir.

Bugüne kadar ibandronat ile akut zehirlenme vakaları bildirilmemi tir. Böbrekler ve karaci er yüksek dozla yapılan prelinik çalı malarda toksisite için hedef organlar oldu undan, böbrek ve karaci er fonksiyonları takip edilmelidir.



Klinik açıdan ilikili hipokalsemi, intravenöz kalsiyum glukonat uygulamasıyla iyileştirilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Bisfosfonatlar

ATC kodu: M05BA06

ibandronik 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 etkinliğinin son derecede güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. 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 etkinliği in vitro olarak ve immün sistemi baskılanmış sıçanlarda da gösterilmiştir. İntraosseöz Walker tümör modelinde, ibandronik asit ile trabeküler bütünlüğün ve kortikal kemiğin dramatik rezorpsiyonu tamamen inhibe edilmektedir.

ibandronik 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 başlanması ve yayılması kadar invazyonlarını da inhibe ettiğigi 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 çalışmaları, kemik rezorpsiyonu markerleri ile kendini gösteren kemik osteolizi üzerine doza bağlı bir inhibitör etkinliğinin ve iskelet komplikasyonları üzerinde de doza bağlı etkinliğinin olduğunu göstermektedir.

Tümör kaynaklı hiperkalsemi bulunan hastalarla yapılan çalışmaları, 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**

ibandronik 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. bandronik asidin kemik dokusu üzerindeki seçici etkisi, bu bileşimin kemiğin mineral matriksini temsil eden hidroksiapatit için olan yüksek afinitesine dayanmaktadır.

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

Malign hastalığa bağlı olarak gerçekleşen kemik rezorpsiyonu, uygun kemik oluşumu ile dengelenemeyen aktif kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. bandronik 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 GAUD T ile tedavisi 96 haftalık randomize plasebo kontrollü faz III çalışması ile değerlendirilmiştir.

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

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

-Kemik 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 olabileceğinden kayınlanmaktadır. 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 GAUD T 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 GAUD T 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	iskelet ile ilgili olay oranı SMPR (hasta başına)		iskelet ile ilgili olaylar (SRE)	
	Plasebo ile karşılaştırıldığında oranda düşüş	p değeri	Plasebo ile karşılaştırıldığında risk azalması (%)	p değeri
GAUD T intravenöz infüzyon (6 mg, her 3-4 haftada bir)	0.29	0.004	40	0.003

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

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 6 mg i.v. GAUD T uygulamasının kemik ağrılarında istatistiksel olarak belirgin bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Tüm çalışmaya boyunca ağrı alt sınırın altına düşmüştür ve bu düşüş analjezik ihtiyacında anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, GAUD T 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	GAUD T 6 mg n=154	p-de eri
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

\*Bağış ve son değerlendirme arasındaki ortalama değişim

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

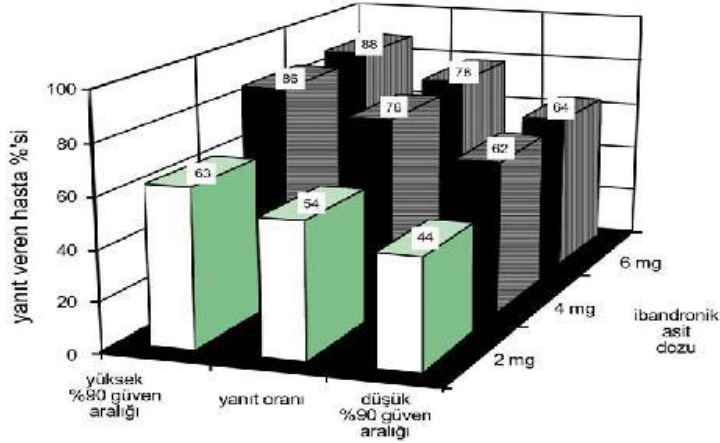
Metastatik meme kanserli 130 hastanın katıldığı bir çalışmada, 1 saat veya 15 dakika infüze edilen GAUD T’in güvenliliği karşılaştırılmıştır. Renal fonksiyon göstergelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. 15 dakikalık infüzyon sonrası ibandronik asidin genel advers olay profili, uzun süreli infüzyon zamanlarında bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır ve 15 dakikalık infüzyon zamanının kullanımı ile ilgili herhangi bir yeni güvenlilik konusu tespit edilmemiştir.

Kreatinin klerensi 50 mL/dak’nın altında olan kanser hastalarında, 15 dakikalık infüzyon zamanı ara tırlanmıştır.

Tümöre bağlı olan hiperkalsemi tedavisinde yapılan klinik çalışmalar

Malign hiperkalsemide tümöre bağlı olan hiperkalsemi hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, tümöre bağlı olan osteoliz ve spesifik olarak tümöre bağlı olan 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. Nüksü 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

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

### Emilim:

intravenöz infüzyon ile uygulandı 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, dolağımdaki 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-ilâç etkileşim potansiyeli düşüktür.

### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

ibandronik asidin sistemik dolağımdaki kısmı dolağımdan kemik dokusuna absorbe edilerek dolağımdan uzaklaştırılır (%40-50). Geri kalan kısmı dehidrasyonu olarak böbrek yoluyla atılır. Ibandronik asidin absorbe edilmeyen kısmı feçes ile dehidrasyonu olarak atılır.

Gözlenen yarı ömür aralığı geniştir ve doz ile ilişkili duyarlılığına bağlıdır; ancak görülen terminal yarı ömür genellikle 10-60 saat aralıktadır. Bununla birlikte, bağışıklığıdaki 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 uygulandıığında, sistemik akümülyasyon gözlenmemiştir.

ibandronik asidin total klerensi dü üktür ve ortalama de erleri 84-160 mL/dak aralı ındadır. Renal klerens (postmenopozal sa lıklı kadınlarda yakla ık 60 mL/dak), total klerensin %50-60'ı kadardır ve kreatinin klerensi ile ili kilidir. Görünen total ve renal klerens arasındaki farkın, kemik tarafından alınan miktarı yansıttı ı dü ünülmektedir.

Do rusallık/do rusal olmayan durum:

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

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Cinsiyet:

ibandronik asidin erkekler ve kadınlardaki biyoyararlanımı ve farmakokineti i benzerdir.

İrk:

Asyalılar ve beyaz ırk arasında ibandronik asidin da ılımında klinik olarak ili kili interetnik farklılıklarla ilgili bir kanıtta rastlanmamı tır. Afrika kökenli hastalarla ilgili çok az veri mevcuttur.

Böbrek yetmezli i olan hastalar:

Farklı derecelerde böbrek yetmezli i olan hastalarda, ibandronik asit maruziyeti kreatinin klerensi ( $Cl_{KR}$ ) ile ili kilidir.

Ciddi böbrek yetmezli i olan (ortalama tahmini  $Cl_{KR} = 21.2$  mL/dak) ve 2 mg tek doz (15 dakika infüzyon süresi) alan hastalarda ortalama  $EAA_{0-24h}$ , sa lıklı gönüllülere kıyasla %110 artmı tır. 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 yetmezli i olan hastalarda ortalama  $EAA_{0-24h}$ , sa lıklı gönüllülere (ortalama tahmini  $Cl_{KR} = 102$  mL/dak) kıyasla sırasıyla %14 ve %86 artmı tır. Hafif böbrek yetmezli i olan hastalarda ortalama  $C_{maks}$  artmamı , orta derecede böbrek yetmezli i olan hastalarda ise %12 artmı tır. Hafif derecede böbrek yetmezli i ( $Cl_{KR} \geq 50$  ve  $<80$  mL/dak) olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli de ildir. Meme kanseri ve metastatik kemik hastalı ı olan hastalarda, iskelet olaylarının önlenmesi için tedavi edilen ve orta derecede böbrek yetmezli i olan hastalarda ( $Cl_{KR} \geq 30$  ve  $<50$  mL/dak) veya ciddi böbrek yetmezli i olan hastalarda ( $Cl_{KR} <30$  mL/dak) dozda ayarlama yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz prosedüründe ibandronatın yakla ık %37'si vücuttan temizlenmi tir.

Karaci er yetmezli i olan hastalar:

Karaci er yetmezli i olan hastalarda, ibandronik asidin farmakokineti ine dair veri bulunmamaktadır. andronik asit metabolize olmadı ı, fakat renal atılım ve kemi e alım yolu ile temizlendi i için, karaci erin ibandronik asidin klerensinde belirgin bir rolü bulunmamaktadır. Bu nedenle, karaci er yetmezli i olan hastalarda doz ayarlaması gerekli de ildir. Terapötik konsantrasyonlarda ibandronik asidin proteine ba lanma oranı yakla ık % 87'dir, bu sebeple iddetli karaci er hastalı ında gözlenen hipoproteineminin, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı artı lara yol açması mümkün de ildir.

### Geriyatrik popülasyon:

Çok de i kenli bir analizde ya ın, çalı ılan farmakokinetik parametrelerin herhangi birinin ba ımsız bir faktörü oldu u bulunmamı tır. Renal fonksiyon ya la birlikte zayıfladı ından dikkate alınması gereken tek faktör budur.

### Pediyatrik popülasyon:

18 ya ından küçük hastalarda, GAUD T'ın kullanımına ili kin veri bulunmamaktadır.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik dı ı çalı malarda klinik kullanımla dü ük ba lantı olasılı mını i aret eder ekilde, hayvanlardaki toksik etki maksimum insan maruziyetinin a ıldı ı dozlarda görülmü tür. Di er bisfosfonatlarla oldu u gibi, sistemik toksisitenin ilk hedef organı böbrek olarak tespit edilmi tir.

### **Karsinojenite**

Karsinojenik potansiyele dair hiçbir belirti görülmemi tir.

### **Mutajenite**

Genotoksisite testleri sonucunda ibandronik asidin genotoksik potansiyeli oldu una dair kanıt bulunamamı tır.

### **Üreme toksisitesi**

Fertilite çalı malarında, 1.2 mg/kg/gün i.v. ibandronik asit di i sıçanlarda üreme yetene ini bozacak etkiler göstermi , 1.0-16.0 mg/kg/gün oral dozlarda ve 1.2 mg/kg/gün i.v. dozlarda da implantasyon bölgelerinin sayısında dü ü e neden olmu tur.

### **Teratojenite**

Oral veya intravenöz olarak tedavi edilen sıçan ve tav anlarda ibandronik asit için direkt fetal toksisite veya teratojenik etki gözlenmemi tir.

### **Di er**

bandronik asidin, üreme toksisitesi çalı malarında sıçanlarda görülen yan etkileri, bisfosfonatlar sınıfında beklenen yan etkilerdir. Bunlar F1 yeni do an sıçanlarda, implantasyon bölgelerinin sayısında dü ü , normal do um güçlü ü (distosi), viseral varyasyonlarda artı (renal pelvis üreter sendromu) ve di anormalliklerini içermektedir.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Glasiyal Asetik asit (%100)

Sodyum asetat trihidrat

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Potansiyel geçimsizlikleri önlemek için, GAUD T infüzyon konsantresi yalnızca izotonik sodyum klorür solüsyonu veya %5'lik dekstroz solüsyonu ile seyreltilmelidir. GAUD T kalsiyum içeren solüsyonlarla karı tılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 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 koşulları ve zamanı, kullanan kişinin sorumluluğundadır. Seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik ortamlarda gerçekleştirilmeyecek şekilde, 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 koşulları için 6.3'e bakınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

GAUD T 6 mg/6 mL i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon, Tip I cam flakon, 1 adet.

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

GAUD T sadece tek kullanım içindir. Yalnızca partikülsüz, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

GAUD T'in intravenöz kullanma talimatlarına sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. Yağlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğu unuz 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**

Polpharma Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Prof. Dr. Bülent Tarcan Cad.

No: 5 Paçalar Mrk. K:8

Beşiktaş /Gayrettepe/ İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/585

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

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**