

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBACUR 50 mg SAŞE

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir saşe 50 mg ibandronik asite eşdeğer 56,27 mg ibandronat sodyum içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat 150,00 mg

Mannitol (E421) 281,73 mg

Sorbitol (E420) 10,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe

Saşe içinde granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İBACUR kemik metastazlı meme kanseri hastalarındaki iskelet ile ilgili olayların (radyoterapi ve cerrahiye gerektiren komplikasyonlar ve patolojik fraktür) önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

İBACUR tedavisi sadece, kanser tedavisinde deneyimli hekimlerce başlatılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz günde bir defa 50 mg saşedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

İBACUR saşe yumuşak gıdalarla veya bir bardak (150 ml) içme suyuna karıştırılarak alınabilir.

İBACUR saşeler, sabah aç karnına (en az 6 saat açlık sonrasında) günün ilk yiyecek, içeceğinden (su hariç) ve herhangi bir diğer ilaç veya destek ürünlerden (kalsiyum içeren) en az 30 dakika önce alınmalıdır.

İBACUR alımını takiben en az yarım saat bir şey yenilip içilmemelidir. İçme suyu İBACUR tedavisinin her aşamasında içilebilir.

- İBACUR, ayakta veya dik pozisyonda otururken alınmalıdır.
- İçme suyu İBACUR'la alınması gereken tek içecektir. Bazı maden suları yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum içerebileceklerinden kullanılmamaları gerekir.
- Hastalar İBACUR aldıktan sonra en az 1 saat süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği ($Cl_{KR} \geq 50$ ve < 80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ($Cl_{KR} \geq 30$ ve < 50 mL/dak) iki günde bir verilecek bir adet 50 mg saşe şeklinde bir doz ayarlaması önerilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ($Cl_{KR} < 30$ mL/dak) önerilen doz haftada bir kez bir adet 50 mg saşedir (bkz. bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlamasının gerekli olmadığı beklenmektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik 18 yaşın altındaki hastalarda çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer:

Yatağa mahkûm hastalar:

60 dakika süresince dik pozisyonda kalamayan veya ayakta duramayan hastalarla ilgili çalışma yapılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

İBACUR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- hipokalsemi (bkz. bölüm 4.4)

- ibandronik aside veya ilacın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda
- özofagus darlığı veya akalazya gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anomalilerinde (bkz. bölüm 4.4)
- en az 60 dakika ayakta durulamaması veya dik durulamaması (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4) durumunda.

İBACUR çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Klinik deneyim yokluğu nedeniyle İBACUR çocuklarda kullanılmamalıdır. Diğer bisfosfonatlara aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunmalıdır. İBACUR 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. Oral yoldan uygulanan bisfosfonatlar üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilirler. Tahriş edici olabilecek bu etkiler ve altta yatan hastalığın kötüleşme potansiyeli nedeniyle, İBACUR 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 İBACUR 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 duodenal ülserler rapor edilmiştir.

NSAİİ'lar (Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar) gastrointestinal tahriş ile ilişkilidirler. Bu nedenle, İBACUR ile birlikte başka bir oral ilaç tedavisi uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Meme kanserine bağlı kemik metastazı olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü, randomize çalışmalarda, uzun süreli İBACUR tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma görülmemiştir. Bununla birlikte yapılan klinik değerlendirmelere göre, İBACUR'la tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu, serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Primer olarak intravenöz uygulanan bisfosfonatlar içeren çeşitli tedavi rejimleri alan kanser hastalarında, 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.

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.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1.78 mmol (41.06 mmg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Mannitol uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 281, 73 mg mannitol içerir, dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmez.

Sorbitol uyarısı:

Nadir kalımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

İlaç-gıda etkileşimleri

Süt ve yiyecekler dahil olmak üzere, kalsiyum ve diğer çok değerli katyonlar (alüminyum, magnezyum, demir gibi) içeren ürünler, İBACUR'un absorpsiyonu ile etkileşebilirler. Bu nedenle, bu gibi ürünler (yiyecekler dahil) ilaç alındıktan en az yarım saat sonra alınmalıdır. İBACUR saşeler standart bir öğünün 2 saat sonrasında alındığında biyoyararlanım yaklaşık % 75 oranında düşer. Bu nedenle, saşeler gece boyunca süren açlıktan sonra sabah aç karnına alınmalı (en az 6 saat) ve saşeler alındıktan sonra en az yarım saat bir şey yenilip içilmemelidir (bkz. bölüm 4.2).

İlaç-ilaç etkileşimleri

Multipl miyelomlu hastalarda, melfalan/prednizolon ile birlikte uygulandığında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir.

Post menopozal kadınlarda yapılan diğer etkileşim çalışmaları, tamoksifen veya hormon replasman tedavisi (estrojen) ile etkileşim potansiyeli olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ranitidinin intravenöz uygulaması, muhtemelen azalan gastrik asidite sebebiyle, ibandronik asidin biyoyararlanımında %20 oranında artışa neden olmuştur. Ancak bu artış ibandronik asidin biyoyararlanımında normal değişkenlik sınırları içinde olduğundan, İBACUR'un H₂-antagonistleri ya da gastrik pH'yı artıran diğer ilaçlarla (örn. proton pompa inhibitörleri) beraber kullanımı sırasında doz ayarlaması yapılmasına gerek görülmemiştir.

İlaç dağılımına bağlı olarak, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmez. İbandronik asit sadece renal atılım ile elimine edilir ve biyotransformasyona uğramaz. Atılım yollarının,

diğer etkin maddelerin atılımında rol aldığı bilinen asidik veya bazik transport sistemlerini içermediği gözlenir. Ayrıca, ibandronik asit majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez ve farelerdeki hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemez. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %87'dir, bu nedenle ibandronik asidin diğer etkin maddelerin yerini alma olasılığı düşüktür.

Bisfosfonatlar aminoglikozidlerle birlikte uygulandığında önlem alınması tavsiye edilir çünkü her iki ilaçta serum kalsiyum seviyelerini uzun süreli olarak düşürür. Olası simultane hipomagnezemi varlığına karşı ayrıca dikkatli olunmalıdır.

Yapılan klinik çalışmalarda İBACUR, sık kullanılan antikanser ilaçları, diüretikler, antibiyotikler ve analjezik ilaçlar ile birlikte klinik bir etkileşim meydana gelmeden uygulanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir 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 kullanımı 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. İBACUR gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbandronik asidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, intravenöz uygulama sonrasında sütte düşük seviyelerdeki ibandronik asit varlığını göstermiştir.

İBACUR emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

İbandronik asidin güvenlik profili kontrolü klinik çalışmalara ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

İki pivotal faz III (286 hasta) çalışmasının veri tabanı havuzundan elde edilen verilere göre ibandronik asit ile olasılıkla veya muhtemelen ilişkili advers olay görülen hasta oranı %27'dir.

Advers reaksiyonların görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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 $< 1/1000$), ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalsemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Parestezi, tat alma duyusunda bozukluk

Göz hastalıkları

Seyrek: Oküler inflamasyon*[†]

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Özofajit, karın ağrısı, dispepsi, bulantı

Yaygın olmayan: Hemoraji, duodenal ülser, gastrit, disfaji, karın ağrısı, ağız kuruması

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Çene osteonekrozu*‡

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Azotemi (üremi)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, influenza benzeri hastalık, yorgunluk, ağrı.

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Artmış kan paratiroid hormonu.

*Aşağıdaki bilgilere bakınız.

‡ Pazarlama sonrası deneyimde belirlenmiştir.

Çene osteonekrozu:

Bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakaları rapor edilmiştir. Bu vakalar çoğunlukla kanser hastalarında görülmekle birlikte, bazıları da postmenopozal osteoporoz hastalarında görülmüştür. Çene osteonekrozu genellikle diş çekimi ve/veya lokal infeksiyonla (osteomyelit dahil) ilişkilidir. Kanser teşhisi, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve zayıf oral hijyen de bilinen risk faktörleridir (bkz. bölüm 4.4).

Oküler inflamasyon:

İbandronik asit kullanımıyla üveit, episklerit ve sklerit gibi oküler inflamasyon vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bu olaylar ibandronik asit kesilmeden iyileşmemiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İBACUR ile hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. İBACUR doz aşımı tedavisi ile ilgili spesifik bir bilgi yoktur. Ancak oral doz aşımı, mide rahatsızlığı, mide ekşimesi, özofajit, gastrit veya ülser gibi üst gastrointestinal advers olaylar ile sonuçlanabilir. Süt veya

antiasidler İBACUR'a bağlanması için verilmelidirler. Özofajiyal tahriş riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve tamamen dik konumda kalmalıdır. Standart hemodiyaliz prosedürleri ibandronik asidin belirgin şekilde klerensiyle sonuçlanır.

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. İntroosöz 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 rezorpsiyonunun markerleri ile kendini gösteren kemik osteolizi üzerine doza bağlı bir inhibitör etkinin ve iskelet komplikasyonları üzerinde de doza bağlı bir etkinin 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 kemik rezorpsiyonunu azaltır, osteoklast aktivitesini selektif olarak inhibe eder ve böylece malign hastalığa bağlı olarak görülen iskelet komplikasyonlarını azaltır.

Klinik/ Etkinlik çalışmaları

Meme kanseri olan hastalardaki metastatik kemik hastalığının oral 50 mg İBACUR ile tedavisi 96 haftalık iki randomize plasebo kontrollü faz III çalışması ile değerlendirilmiştir.

Meme kanserli ve radyolojik olarak kanıtlanmış kemik metastazı olan kadın hastalar, plasebo (277 hasta) veya 50 mg İBACUR (287 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 bir periyot içinde gerçekleşen birden fazla sayıdaki olaylar, tek bir olay olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, İBACUR'un plaseboya oranla, SMPR'nin azalmasında önemli bir avantaj sağladığını göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, İBACUR ile tedavi edilen hastalar için SRE geliştirme riskinde de azalma olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmektedir:

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
İBACUR 50 mg saşe	0,16	0,041	38	0,003

İkincil sonlanım noktaları, kemik ağrısı ölçümü, yaşam kalitesi ve idrardaki kemik rezorpsiyonu belirteçlerinin ölçülmesini içermektedir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, İBACUR uygulamasının kemik ağrılarında istatistiksel olarak belirgin bir iyileşme sağladığını göstermektedir. Tüm çalışma boyunca plasebo ile karşılaştırıldığında ağrı alt sınırın altına düşmüştür ve bu düşüşe analjezik ihtiyacında anlamlı bir azalma eşlik etmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, İBACUR ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesindeki kötüleşme ve WHO performans değeri belirgin olarak azalmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, İBACUR ile tedavi edilen hastalarda, kemik rezorpsiyonunun üriner konsantrasyonunda CTX (tip I kolajeninden salınan C-terminal telopeptid) belirgin bir azalma gözlenmiştir. Üriner CTX' deki bu düşüş SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0.001$)) primer etkinlik sonlanım noktasıyla dikkate değer bir şekilde ilişkilidir. İkincil etkinlik sonuçları Tablo-3'de özetlenmiştir.

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

	Plasebo n = 277	İBACUR 50 mg n = 287	p değeri
Kemik ağrısı*	0,20	-0,10	p = 0,001
Analjezik kullanımı*	0,85	0,60	p = 0,019
Yaşam kalitesi*	-26,8	-8,3	p = 0,032
WHO performans değeri*	0,54	0,33	p = 0,008
Üriner CTx**	10,95	-77,32	p = 0,001

* Başlangıç ve son değerlendirme arasındaki ortalama değışiklik

** Başlangıç ve son değerlendirme arasındaki medyan değışiklik

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben üst gastrointestinal kanaldan ibandronik asidin absorpsiyonu hızlıdır. Gözlenen maksimum plazma konsantrasyonları aç karnına 0.5 ila 2 saat arasında (ortalama 1 saat) elde edilmiştir ve mutlak biyoyarlanımı yaklaşık olarak %0.6'dır. Yiyecek veya içeceklerle (içme suyu dışında) birlikte alındığında absorpsiyon süresi değışmiştir. İbandronik asidin biyoyarlanımı, standart bir kahvaltıyla birlikte alındığında, açlık durumunda alındığında görülen biyoyarlanıma kıyasla % 90 oranında azalmıştır. Yemekten yarım saat önce alındığında, biyoyarlanımdaki düşüş yaklaşık olarak % 30'dur. İbandronik asit günün alınan ilk gıdasından 60 dakika önce alındığında biyoyarlanımda anlamlı bir düşüş olmaz. Standart bir öğünden 2 saat sonra İBACUR saşeler alındığında biyoyarlanım yaklaşık olarak % 75 azalır. Dolayısıyla saşeler gece boyunca (en az 6 saat) süren açlıktan sonra alınmalıdır ve doz alındıktan sonra en az yarım saat açlık sürdürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

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. Plazma proteinlerine bağlanma oranı terapötik konsantrasyonlarda yaklaşık %87'dir ve bu nedenle yer değıştirmeye bağlı olarak ortaya çıkan ilaç-ilac etkileşim potansiyeli düşüktür.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

İbandronik asidin sistemik dolaşımdaki kısmı 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 verilen 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 uygulamayı takiben 3 ve 8 saat içinde doruk değerlerin %10'una ulaşır. Osteoporozu olan hastalarda 12 aylık günlük oral dozlama sonucunda plazmadaki akümülyasyon 2 katından azdır. İbandronik asidin total klerensi düşüktür ve ortalama değerleri 84-160 mL/dak aralığındadır. Renal klerens (sağlıklı postmenopozal 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 interetnik farklılıklarla ilgili bir kanıt rastlanmamıştır. Afrika kökenli hastalarla ilgili çok az veri mevcuttur.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda, ibandronik aside maruziyet kreatinin klerensi (Cl_{KR}) ile ilişkilidir. Ciddi böbrek yetmezliği ($Cl_{KR} < 30$ mL/dak) olan ve 21 gün boyunca oral yoldan günlük 10 mg ibandronik asit uygulaması alan hastalarda plazma

konsantrasyonları, böbrek fonksiyonları normal olan ($Cl_{KR} > 80$ mL/dak) hastalara kıyasla 2-3 kat yüksek olmuştur. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronik asidin total klerensi 44 mL/dakikaya düşmüştür, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ise bu 129 mL/dakikadır. Hafif derecede böbrek yetmezliği ($Cl_{KR} \geq 50$ ve < 80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. 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.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük hastalarda, İBACUR kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda hayvanlarda gözlenen toksik etki, maksimum insan maruziyetinin aşıldığı dozlarda görülmüş olup klinik kullanımla düşük bir bağlantı olasılığını işaret etmektedir. Diğer bisfosfonatlarla olduğu gibi, sistemik toksisitenin ilk hedef organı böbrek olarak tespit edilmiştir.

Karsinojenite

Karsinojenik potansiyele dair hiçbir belirti görülmemiştir.

Mutajenite

Genotoksisite 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 asidin doğrudan fetal toksisitesi ya da teratojenik etkisine dair bir kanıt yoktur.

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 güçlüğü (distosi), viseral varyasyonlarda artış (renal pelvis üreter sendromu) ve dişi anormalliklerini içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Hidrojen Karbonat

Mannitol (E421)

Sorbitol (E420)

Sukraloz (E955)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli deđil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

28, 56 ve 84 sağe PE/Alüminyum/Kuđe kağıt ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic Ltd řti.

Florya Asfaltı Florya İş merkezi

B Blok No: 88/6

Bakırköy / İstanbul

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

236/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ