

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSİBAN 6 mg/6 ml IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon (6 ml), 6 mg ibandronik aside eşdeğer 6.75 mg ibandronat sodyum monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 45 mg

Sodyum asetat trihidrat 15 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon (İnfüzyonluk konsantre çözelti)

Renksiz, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kemik metastazlı meme kanseri hastalarındaki iskelet ile ilgili olayların (radyoterapi ve cerrahiye gerektiren komplikasyonlar ve patolojik fraktür) önlenmesinde,
- Metastazlı veya metastazlı olmayan tümörün neden olduğu hiperkalsemi tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

OSİBAN 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.

Kreatinin 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

OSİBAN 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: OSİBAN, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Bu amaçla, flakonların içeriği 500 ml izotonik sodyum klorür çözeltisine (veya 500 ml %5'lik dekstroz çözeltisi) eklenmeli ve 2 saatten uzun süre infüze edilmelidir.

Hazırlanan çözeltinin dikkatsizce arter-içi uygulaması tavsiye edilmediği gibi, paravenöz uygulama da doku hasarına neden olabilir, OSİBAN'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 5.2.)

Kreatinin klerensi (ml/dak)	Doz	İnfüzyon hacmi ¹ ve zamanı ²
$Kl_{KR} \geq 50$ ve < 80	6 mg (6 ml infüzyon için konsantre çözelti)	15 dakikada 100 ml
$Kl_{KR} \geq 30$ ve < 50	4 mg (4 ml infüzyon için konsantre çözelti)	saatte 500 ml
< 30	2 mg (2 mg infüzyon için konsantre çözelti)	1 saatte 500 ml

¹ Her 3-4 haftada bir uygulama

² %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi

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, OSİBAN 18 yaşın altındaki hastalar için tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hipokalsemi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4)
- İbandronik aside veya ilacın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Diğer bifosfonatlara duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda önlem alınmalıdır.
- 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik deneyim yokluğu nedeniyle OSİBAN 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Meme kanserine bağlı kemik metastazı olan hastalarda yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalar, uzun süreli OSİBAN tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma belirtisi göstermemiştir. Bununla birlikte, her bir hastanın klinik değerlendirmesine bağlı olarak, OSİBAN 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 OSİBAN 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.

Çene osteonekrozu

Onkoloji endikasyonları için OSİBAN kullanan hastalarda pazarlama sonrası koşullarda çok seyrek olarak çene osteonekrozu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Ağız içinde iyileşmemiş açık yumuşak doku lezyonları olan hastalarda tedaviye veya yeni bir tedavi kürüne başlanması geciktirilmelidir.

Eşzamanlı risk faktörleri bulunan hastalarda, OSİBAN tedavisinden önce diş muayenesi ile birlikte tedbir amaçlı diş tedavisi ve bireysel yarar-risk değerlendirmesi yapılması önerilir.

Hastada çene osteonekrozu oluşma riski değerlendirilirken, aşağıdaki risk faktörleri dikkate alınmalıdır:

- Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünün potansi (potensi yüksek bileşikler için risk daha fazladır), uygulama şekli (parenteral uygulama için risk daha fazladır) ve kemik rezorpsiyonu tedavisinin kümülatif dozu
- Kanser, eşzamanlı hastalıklar (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara kullanımı
- Eşzamanlı tedaviler: kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyojenez inhibitörleri, baş ve boyun radyoterapisi
- Yetersiz oral hijyen, periodontal hastalık, sıkı oturmayan takma dişler, diş hastalığı öyküsü, diş çekilmesi gibi invaziv dental işlemler

Tüm hastalara OSİBAN tedavisi süresince yeterli oral hijyen sağlamaları, rutin diş kontrolü yaptırılmaları ve dişlerde sallanma, ağrı veya şişme gibi oral semptomlar veya iyileşmeyen yaralar ya da iltihap oluşması halinde derhal bildirmeleri söylenmelidir. Tedavi sırasında,

invaziv dental işlemler yalnızca dikkatli bir değerlendirme ardından gerçekleştirilmeli ve OSİBAN uygulamasına yakın yapılmamalıdır.

Çene osteonekrozu oluşan hastalar için tedavi planı, tedavi uygulayan hekim ve çene osteonekrozu konusunda uzman bir diş hekimi veya oral cerrah arasında yakın işbirliği içinde ayarlanmalıdır. Sorun ortadan kalkana kadar ve mümkün olduğunda, etkili risk faktörleri indirgenene kadar OSİBAN tedavisine geçici olarak ara verilmesi dikkate alınmalıdır.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

Çoğunlukla uzun süreli osteoporoz tedavisi alan hastalarda bifosfonat kullanımı ile atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik kırıklar, küçük trokanterin hemen altından suprakondiler çıkıntının hemen üzerine kadar, femur boyunca herhangi bir bölgede oluşabilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bazı hastalarda tam femur kırığı görülmeden haftalar ila aylar öncesinde, sıklıkla görüntülemeye stres kırıklarıyla birlikte, uyluk veya kasık ağrısı meydana gelir. Kırıklar sıklıkla bilateraldir; bu nedenle femur kayma kırığı olup bifosfonat tedavisi uygulanan hastalarda kontralateral femur da incelenmelidir. Ayrıca, bu kırıklarda iyileşmenin yetersiz olduğu bildirilmiştir. 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.

Bifosfonat tedavisi sırasında herhangi bir uyluk, kalça veya kasık ağrısı oluşması halinde, hastalara bu olayları bildirmeleri söylenmeli ve bu tip semptomların görüldüğü hastalar tamamlanmamış femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

OSİBAN kalsiyum içeren çözeltilerle 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 insanda 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, bifosfonatlar aminoglikozidlerle birlikte uygulandığında önlem alınması tavsiye edilir.

Olası simultane hipomagnezemi varlığına karşı ayrıca dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik 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.

OSİBAN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

OSİBAN emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilen yan etkilere ve farmakodinamik ve farmakokinetik profile dayanarak OSİBAN'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur ya da bu etki ihmal edilebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bildirilen en ciddi advers reaksiyonlar; anafilaktik reaksiyon/şok, atipik femur kırıkları, çene osteonekrozu, gastrointestinal iritasyon ve oküler inflamasyondur (bkz. “Belli advers reaksiyonların tanımı” başlığı ve bölüm 4.4). 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 İbandronat 2 mg veya 4 mg uygulanmıştır; kemik metastazlı meme kanseri hastalarında

iskelet ile ilişkili olaylarının önlenmesi: 152 hastaya 6 mg İbandronat uygulanmıştır) ve pazarlama sonrası deneyimlerde oluşan advers reaksiyonları listelemektedir.

Tablo 1 İbandronat'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	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Sistit, vajinit, oral kandidiyazis			
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar		Benign cilt neoplazmı			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi, kan diskrazisi			
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Aşırı duyarlılık†, bronkospazm †, anjiyoödem†, anafilaktik reaksiyon/şok †**	Astım alevlenmesi
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, nevralji, hipertoni, hiperestezi, sirkumoral parestezi, parosmi			
Göz hastalıkları	Katarakt		Oküler inflamasyon †**		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Sağırılık			
Kardiyak hastalıklar	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, dış bozukluğu	Gastroenterit, gastrit, ağız ülserasyonu, disfaji, dudak iltihabı			
Hepato-bilier hastalıklar		Kolelitiyazis			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri hastalıkları, ekimoz	Döküntü, alopesi		Steven-Johnson sendromu [†] , Eritema multiform [†] , büllöz dermatit	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Osteoartrit, miyalji, artralji, eklem bozuklukları, kemik ağrısı		Atipik subtrokante-rik ve diafizel femur kırıkları [†]	Çene osteonekrozu ^{†**} Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu)	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Üriner retansiyon, renal kist			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Pelvik ağrı			
Genel bozukluklar ve uygulama	Pireksi, grip benzeri hastalık**,	Hipotermi			

bölgesine ilişkin hastalıklar	periferal ödem, asteni, susuzluk				
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 belirlenmiştir.

Seçili 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

Çene osteonekrozu, ağırlıklı olarak, ibandronik asit gibi kemik erimesini önleyen tıbbi ürünler ile tedavi gören hastalar içerisinde ağırlıklı olarak kanser hastalarında rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Çene osteonekrozu ibandronik asit için pazarlama sonrası koşulda raporlanmıştır.

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

OSİBAN ile hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Bugüne kadar OSİBAN 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: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar, bisfosfonatlar
ATC kodu: M05BA06

İbandronik asit, spesifik olarak kemik üzerinde etki gösteren bifosfonat bileşikler grubunda yer alır. Kemik dokusu üzerindeki seçici etkileri, bifosfonatların kemik mineraline yüksek afinite göstermesinden kaynaklanır. Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhibe ederek etki gösterir ancak henüz kesin mekanizma bilinmemektedir.

In-vivo çalışmalarda ibandronik asit, gonadal fonksiyonun durması, retinoidler ve tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerin sebep olduğu deneysel uyarımlı kemik hasarını engellemiştir. ⁴⁵Ca kinetik çalışmaları yoluyla ve önceden iskelet içine yerleşmiş radyoaktif tetrasiklinin serbest bırakılmasıyla, endojen kemik resorpsiyonunun inhibe edildiği belgelenmiştir.

Farmakolojik olarak etkili dozların çok üzerindeki yüksek dozlarda ibandronik asit, kemik mineralizasyonu üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Malign hastalıktan kaynaklanan kemik resorpsiyonu, uygun kemik oluşumunun dengeleyemediği aşırı kemik resorpsiyonuyla karakterizedir. İbandronik asit; osteoklast aktivitesini seçici olarak inhibe eder, kemik resorpsiyonunu azaltır ve böylece malign hastalığın iskelet komplikasyonlarında azalma sağlar.

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.

Yeterli rehidrasyon sonrası düzeltilmiş albumin serum kalsiyum ≥ 3 mmol/l olan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, tedavi için önerilen doz aralığında, aşağıdaki ilgili güven aralıkları ve cevap oranları görülmüştür.

İbandronik asit dozu	Hastalarda cevap oranı %	%99 Güven aralığı
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Bu hastalar ve dozlarla, ortalama 4-7 günde kandaki normal kalsiyum konsantrasyonuna ulaşıldı. Ortalama 18-26 günde relaps (düzeltilmiş albumin serum kalsiyum >3 mmol/l geri dönüşü)görüldü.

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/ Etkililik çalışmaları

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

Meme kanseri olan hastalardaki metastatik kemik hastalığının ibanronik asit 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. ibanronik asit (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 ibandronik asit 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 ibandronik asit 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 Etkililik sonuçları (Metastatik kemik hastalığı olan meme kanserli hastalar)

	İskelet ile ilgili tüm olaylar(SREs)		
	Plasebo n=158	İbandronik asit 6 mg n=154	p-değeri
<u>SMPR (hasta yılı başına)</u>	1.48	1.19	p=0.004
<u>Vaka sayısı(hasta başına)</u>	3.64	2.65	p=0.025
<u>SRE bağıl risk</u>	-	0.60	p=0.003

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

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 6 mg i.v. ibandronik asit 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, ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesindeki kötüleşme de belirgin olarak azalmıştır. Bu ikincil etkinlik sonlanım noktalarının sonuçları Tablo-3'de özetlenmiştir.

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

	Plasebo n=158	İbandronik asit 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 değışiklik

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

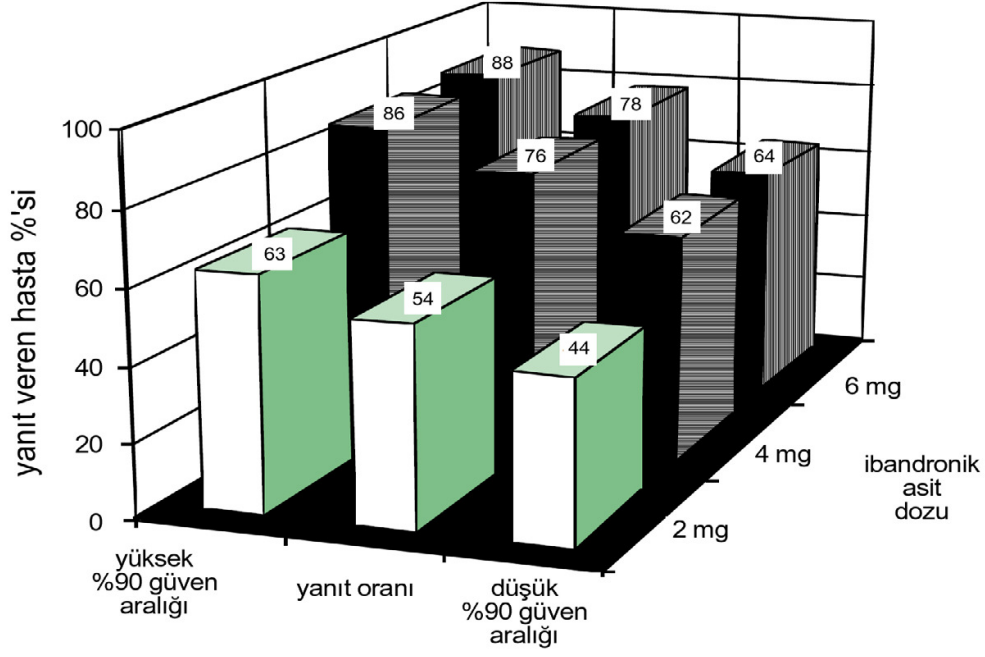
Metastatik meme kanserli 130 hastanın katıldığı bir çalışmada, 1 saat veya 15 dakika infüze edilen ibandronik asit'in güvenliliği karşılaştırılmıştır. Renal fonksiyon göstergelerinde herhangi bir değışiklik gözlenmemiştir. 15 dakikalık infüzyon sonrası ibandronik asidin genel advers olay profili, uzun 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 araştırılmamıştır.

Tümöre bağılı oluşan hiperkalsemi tedavisinde yapılan klinik çalışmalar

Malign hiperkalsemide tümöre bağılı oluşan hiperkalsemi hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, tümöre bağılı oluşan osteoliz ve spesifik olarak tümöre bağılı 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-ilâç etkileşim potansiyeli düşüktür.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Gözlenen yarı ömür aralığı geniştir ve doz ile deney duyarlılığı bağlıdır; ancak 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 toplam klerensi düşüktür ve ortalama değerleri 84-160 m l/dak aralığındadır. Renal klerens (postmenopozal sağlıklı kadınlarda yaklaşık 60 m l/dak), toplam klerensin %50-60'ı kadardır ve kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Görünen total ve renal klerens arasındaki farkın, kemik tarafından alınan miktarı yansıttığı düşünülmektedir.

Renal eliminasyon salgı yolağının, diğer etkin maddelerin atılımında görev alan bilinen asidik ya da bazik taşıyıcı sistemleri içermediği görülmüştür. Ayrıca, ibandronik asit, majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez ve sıçanlardaki hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemey.

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 asit maruziyeti kreatinin klerensi (K_{1KR}) ile ilişkilidir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan (ortalama tahmini $K1_{KR} = 21.2$ 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 $K1_{KR} = 68.1$ ml/dak) ve orta derecede (ortalama tahmini $K1_{KR} = 41.2$ ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama EAA_{0-24h} , sağlıklı gönüllülere (ortalama tahmini $K1_{KR} = 102$ 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 ($K1_{KR} \geq 50$ 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 ($K1_{KR} \geq 30$ ve < 50 ml /dak) veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ($K1_{KR} < 30$ ml /dak) dozda ayarlama yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz prosedüründe ibandronatin 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.

Geriatrik 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, OSİBAN'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 bifosfonatlarla 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

İntravenöz uygulama yapılan sıçanlarda ve tavşanlarda, ibandronik asit için doğrudan fetal toksisite veya teratojenik etkiye ilişkin kanıt gözlenmemiştir. Sıçanlarda oral uygulama yoluyla yapılan üreme çalışmalarında, 1 mg/kg/gün veya daha yüksek doz düzeylerinde, implantasyon öncesi kayıpların artması şeklinde fertilitate etkileri görülmüştür. Tavşanlarda intravenöz uygulama yoluyla yapılan üreme çalışmalarında ibandronik asit; 0.3 ve 1 mg/kg/günlük dozlarda sperm sayılarını azaltırken, erkeklerde 1 mg/kg/gün ve dişilerde 1.2 mg/kg/günlük dozlarda fertilitate azalmaya neden olmuştur. Sıçanlara ilişkin üreme toksisitesi çalışmalarında ibandronik asidin advers etkileri, bu tıbbi ürün sınıfı (bifosfonatlar) için beklendiği gibi olmuştur. Söz konusu olaylar; implantasyon bölgelerinin sayısında azalma, doğal doğumun etkilenmesi (distosi), viseral varyasyonlarda artış (renal pelvis ureter sendromu) ve sıçanların F1 yavrularında diş anormalliklerini içermiştir.

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, bifosfonatlar sınıfında beklenen yan etkilerdir. Bunlar F1 yeni doğan sıçanlarda, implantasyon

bölgelerinin sayısında düşüş, normal doğum güçlüğü (distosi), visceral varyasyonlarda artış (renal pelvis üreter sendromu) ve dış anormalliklerini içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum asetat trihidrat

Glasiyal asetik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Potansiyel geçimsizlikleri önlemek için, OSİBAN infüzyon konsantresi yalnızca ~~yanlıza~~ izotonik sodyum klorür çözeltisi veya %5'lik dekstroz çözeltisi ile seyreltilmelidir. OSİBAN, kalsiyum içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Seyreltikten sonra: Ürünü içeren infüzyon çözeltisi 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 altında oda sıcaklıklarında saklayınız.

Kullanıma hazır hale getirilen ürünün saklama koşulu için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri teflon kaplamalı tıpa, flipofflu alüminyum kapak ile 6 mg/6 ml IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.

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

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

OSİBAN'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 Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 40

Üsküdar / İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08

Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

226/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ