

## 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 mg

Sorbitol (E420) 10 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 bir bardak (150 ml) içme suyu içerisinde çözündürülerek 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.
- Hastalar orofarenjiyal ülserasyon potansiyeli nedeniyle saşe içeriğini çiğnememeli ve emmemelidirler.
- İçme suyu İBACUR'la alınması gereken tek içecektir. Bazı maden suları yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum içerebileceklerinden kullanılmamaları gerekir.
- Hastalar İBACUR aldıktan sonra en az 60 dakika 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.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Diğer:**

Yatağa mahkum 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)
- İbandronik aside veya ilacın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda
- Özofagus darlığı veya akalazyaya 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
- 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

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

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

Klinik deneyim yokluğu nedeniyle İBACUR 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Diğer bifosfonatlara 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 bifosfonatlar 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 bifosfonatlarla 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 bifosfonatlar 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 bifosfonat kullanımıyla bazıları ciddi ve komplikasyonla birlikte seyreden gastrik ve duodenal ülserler rapor edilmiştir.

Asetilsalisilik asit, NSAİİ'ler (Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) ve bifosfonatlar gastrointestinal tahriş ile ilişkilidirler. Bu nedenle, İBACUR ile birlikte başka bir oral ilaç tedavisi uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. 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.

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.

#### Çene osteonekrozu

Onkoloji endikasyonları için ibandronik asit 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, İBACUR tedavisinden önce diş muayenesi ile birlikte tedbir amaçlı diş tedavisi ve bireysel yarar-risk değerlendirmesi yapılması önerilir.

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

- Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünün potensi (potensi yüksek bileşikler için risk daha fazladır), uygulama şekli (parenteral uygulama için risk daha fazladır) ve kemik rezorpsiyonu tedavisinin kümülatif dozu
- Kanseri, 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 İBACUR 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 İBACUR 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 İBACUR 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 düşünölmelidir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir saşede 41,07 mg (1,79 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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.

İbandronik asit standart bir öğünün 2 saat sonrasında alındığında biyoyararlanım yaklaşık % 75 oranında düşer. Bu nedenle, İBACUR 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**

İbandronik asit, majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve farelerdeki hepatik sitokrom P450 sistemini indüklediğinden anlamlı metabolik etkileşimler beklenmez.

İbandronik asit sadece renal atılım ile elimine edilir ve biyotransformasyona uğramaz.

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, ibandronik asidin H<sub>2</sub>-antagonistleri ya da gastrik pH'yı artıran diğer ilaçlarla beraber kullanımı sırasında doz ayarlaması yapılmasına gerek görülmemiştir.

Asetil salisilik asid, NSAİİ'lar (Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) ve bifosfonatlar gastrointestinal tahriş ile ilişkilidirler. Bu nedenle, İBACUR ile birlikte başka bir oral ilaç tedavisi uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Bifosfonatlar 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.

#### **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/Fertilite**

İbandronik asitin insanlar üzerindeki etkisini gösteren bir veri mevcut değildir. Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında oral kullanılan ibandronik asit doğurganlığı azaltmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, intravenöz olarak günlük yüksek dozlarda uygulanan ibandronik asit doğurganlığı azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.3).

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

Bildirilen yan etkilere ve farmakodinamik ve farmakokinetik profile dayanarak ibandronik asidin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ya da kayda değer bir etkisi beklenmemektedir.

### **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). Tedavi en sık olarak, serum kalsiyum düzeyinde normal aralığın altına azalmayla (hipokalsemi) ilişkili olmuş ve bunu dispepsi izlemiştir.

#### **Advers olayların tablo şeklinde listesi**

Tablo 1, pivotal faz III çalışmalarda (meme kanseri ve kemik metastazları olan hastalarda iskelet ile ilişkili olayların önlenmesi: 286 hastaya yalnızca oral yolla 50 mg ibandronik asit uygulanmıştır) ve pazarlama sonrası deneyimlerde oluşan advers reaksiyonları listelemektedir.

**Tablo 1: İbandronik asidin oral uygulaması için bildirilen advers ilaç 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
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>		Anemi			
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>				Aşırı duyarlılık <sup>†</sup> , bronkospazm <sup>†</sup> , anjiyoödem <sup>†</sup> , anafilaktik reaksiyon/şok <sup>†</sup> **	Astım alevlenmesi
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Hipokalemi**				
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Parestezi, disgüzi (tat alma bozukluğu)			
<b>Göz hastalıkları</b>			Oküler inflamasyon <sup>†</sup> **		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Özofajit, karın ağrısı, dispepsi, bulantı	Kanama, duodona ülser, gastrit, disfaji, ağız kuruluğu			
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Kaşınıtı		Stevens-Johnson sendromu <sup>†</sup> , Eritema multiform <sup>†</sup> , büllöz dermatit <sup>†</sup>	
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>			Atipik subtrokanterik ve diyafizel femur kırıkları <sup>†</sup>	Çene osteonekrozu <sup>†</sup> ** Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat	

				sınıfı advers reaksiyonu)	
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>		Azotemi (üremi)			
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Asteni	Göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, kırıklık, ağrı			
<b>Araştırmalar</b>		Kanda paratiroid hormon seviyelerinde yükselme			

\*\*Daha fazla bilgi için aşağıya bakınız

†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

#### Belli advers reaksiyonların tanımı

##### *Hipokalsemi*

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

##### *Çene osteonekrozu*

Çene osteonekrozu, 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 oküler inflamasyon 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.

#### 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 (TÜFAM)'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**

İbandronik asit ile hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. İbandronik asit 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.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar, bifosfonatlar  
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.

*İn vivo* çalışmalarda ibandronik asit, gonadal fonksiyonun durması, retinoidler ve tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerin sebep olduğu deneysel uyarımlı kemik hasarını engellemiştir. <sup>45</sup>Ca 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.

Meme kanseri ve kemik metastazları olan hastalarda yapılan klinik çalışmalar, kemik resorpsiyonu belirteçleriyle ifade edilen kemik osteolizi üzerinde doza bağımlı bir inhibitör etki ve iskelet olayları üzerinde doza bağımlı bir etki olduğunu göstermiştir.

96 haftalık randomize plasebo kontrollü iki faz III çalışmada; meme kanseri ve kemik metastazları olan hastalarda 50 mg ibandronik asit tablet yoluyla iskelet olaylarının önlenmesi değerlendirilmiştir.

Radyolojik olarak doğrulanmış kemik metastazları bulunan meme kanserli kadın hastalar, plasebo (277 hasta) veya 50 mg ibandronik asit (287 hasta) almak üzere randomize edilmiştir. Bu çalışmaların bulguları aşağıda özetlenmektedir.

### **Etki Mekanizması**

İbandronik asit, kemik dokusu üzerinde etkili olan ve spesifik olarak osteoklast etkinliğini inhibe eden, bifosfonatların azot içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bifosfonattır. 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.

Malın 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 malın hastalığa bağlı olarak görülen iskelet komplikasyonlarını azaltır.

### **Klinik / Etkililik alışmaları**

Meme kanseri olan hastalardaki metastatik kemik hastalığının oral 50 mg ibandronik asit ile tedavisi 96 haftalık iki randomize plasebo kontrollü faz III alışması ile değerlendirilmiştir.

Meme kanserli ve radyolojik olarak kanıtlanmış kemik metastazı olan kadın hastalar, plasebo (277 hasta) veya 50 mg ibandronik asit (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 düşünncesinden 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, ibandronik asidin plaseboya oranla, SMPR'nin azalmasında önemli bir avantaj sağladığını göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, ibandronik asit ile tedavi edilen hastalar için SRE geliştirme riskinde de azalma olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmektedir:

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

	İskelet ile ilgili tüm olaylar (SREs)		p-değeri
	Plasebo n=277	50 mg ibandronik asit n=287	
<u>İskelet ile ilişkili olay oranı SMPR (hasta yılı başına)</u>	1,15	0,99	p=0.041
<u>İskelet ile ilgili olaylar (SRE)</u>	-	0,62	p=0.003

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

Plasebo ile karşılaştırıldığında, ibandronik asit 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, ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesindeki kötüleşme ve WHO performans değeri belirgin olarak azalmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda, kemik rezorpsiyonunun üriner konsantrasyonunda CT<sub>x</sub> (tip I kolajeninden salınan C-terminal telopeptid) belirgin bir azalma gözlenmiştir. Üriner CT<sub>x</sub>'teki 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	50 mg ibandronik asit 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 CT <sub>x</sub> **	10,95	-77,32	p = 0,001

\* Başlangıç ve son değerlendirme arasındaki ortalama değişiklik

\*\* Başlangıç ve son değerlendirme arasındaki medyan değişiklik

## 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 biyoyararlanımı yaklaşık olarak %0.6'dır. Yiyecek veya içeceklerle (içme suyu dışında) birlikte alındığında absorpsiyon süresi değişmiştir. İbandronik asidin biyoyararlanımı, standart bir kahvaltıyla birlikte alındığında, açlık durumunda alındığında görülen biyoyararlanıma kıyasla % 90 oranında azalmıştır. Yemekten yarım saat önce alındığında, biyoyararlanımdaki düşüş yaklaşık olarak % 30'dur. İbandronik asit günün alınan ilk gıdasından 60 dakika önce alındığında biyoyararlanımda anlamlı bir düşüş olmaz. Standart bir öğünden 2 saat sonra İBACUR saşeler alındığında biyoyararlanım 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 değiştirmeye bağlı olarak ortaya çıkan ilaç-ilaç 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).

### 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, ibandronik asit 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 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 veya oral 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 üreter sendromu) ve sıçanların F1 yavrularında diş anormalliklerini içermiştir.

## 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, bifosfonatlar sınıfında beklenen yan etkilerdir. Bunlar F1 yeni doğan sıçanlarda, implantasyon bölgelerinin sayısında düşüş, normal doğum güclüğü (distosi), viseral varyasyonlarda artış (renal pelvis üreter sendromu) ve diş anormalliklerini içermektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Hidrojen Karbonat

Mannitol (E421)

Sorbitol (E420)

Sukraloz

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

#### **6.6. Beşeri 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail :bilgi@neutec.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**