

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONVİVA 3 mg/3 ml enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir kullanıma hazır şırınga 3 ml'lik çözelti içinde 3 mg ibandronik aside eşdeğer miktarda 3,375 mg ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

Sodyum 10,47 mg (her 3 ml'lik doz için)

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Görünüm:

BONVİVA çözeltisi berrak, saydam, renksiz, pH değeri 3,8 – 4,3 olan sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BONVİVA kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

Vertebra kırık riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir, femur boynu kırıklarına yönelik etkililiği tespit edilmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Tavsiye edilen doz her üç ayda bir 15-30 saniyelik intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanan 3 mg'dır.

Hastalar destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Bir dozun atlanması durumunda uygun olan ilk durumda enjeksiyon uygulanmalıdır. Daha sonraki enjeksiyonlar, son enjeksiyon gününden itibaren 3'er ay arayla olacak şekilde programlanmalıdır.

Osteoporoz için en uygun bisfosfonat tedavisi süresi belirlenmemiştir. Tedaviye devam ihtiyacı, özellikle de 5 yıl veya daha uzun bir kullanımdan sonra, bireysel hasta bazında BONVİVA'nın yararlarına ve potansiyel risklerine dayalı olarak periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Her üç ayda bir, 15-30 saniyelik intravenöz kullanım içindir.

Uygulama esnasında intravenöz yol dışına çıkılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2.).

Böbrek yetmezliği:

Serum kreatinini 200 mikromol/L (2,3 mg/dL)'den fazla olan veya kreatinin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 mL/dk'dan az olan hastalarda, yapılan çalışmalardan elde edilen klinik verinin sınırlı olmasından dolayı BONVİVA kullanımını önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2.).

Serum kreatinini 200 mikromol/L (2,3 mg/dL)'ye eşit ya da daha az olan veya kreatinin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 mL/dk'ya eşit ya da daha fazla olan hafif veya orta şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda BONVİVA'nın kullanımı yoktur, ve BONVİVA bu popülasyonda araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon (>65 yaş):

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2.).

4.3 Kontrendikasyonlar

- İbandronik asit veya 6.1 bölümünde listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda,
- Hipokalsemisi bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Uygulama yetersizlikleri**

Doku hasarına yol açabileceğinden BONVİVA enjeksiyonunun intra-arteriyel veya paravenöz yoldan uygulanmamasına özen gösterilmelidir.

Hipokalsemi

Diğer intravenöz uygulanan bisfosfonatlar gibi BONVİVA da serum kalsiyum değerlerinde geçici düşüslere neden olabilir.

Var olan hipokalsemi BONVİVA enjeksiyonuna başlamadan önce düzeltilmelidir. Diğer kemik ve mineral metabolizma rahatsızlıkları da BONVİVA enjeksiyon tedavisine başlamadan önce etkili şekilde tedavi edilmelidir.

Bütün hastalar yeterli miktarda destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar.

Anafilaktik reaksiyon/şok

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

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

Böbrek yetmezliği

Tedavi sırasında, böbrek üzerine potansiyel yan etkiye sahip ilaç tedavisi görenler veya hastalığı bulunanlar tıbbi açıdan düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Serum kreatini 200 mikromol/L (2,3 mg/dL)'den fazla olan veya kreatinin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 mL/dk'dan az olan hastalarda, yapılan çalışmalardan elde edilen klinik verinin sınırlı olmasından dolayı BONVİVA enjeksiyonu önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2.).

Kalp yetmezliği olan hastalar

Kalp yetmezliği riski bulunan hastalarda aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

Çene osteonekrozu

Osteoporoz için BONVİVA kullanan hastalarda, pazarlama sonrası dönemde 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 ertelenmelidir.

Eşzamanlı risk faktörleri bulunan hastalarda, BONVİVA 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 potensi (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, düzgün oturmeyen takma dişler, diş hastalığı öyküsü, diş çekilmesi gibi invaziv dental işlemler

Tüm hastalara BONVİVA 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 BONVİVA 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 iş birliği içinde ayarlanmalıdır. Sorun çözülene kadar ve mümkün olduğunda risk faktörleri azaltılana kadar BONVİVA tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Bifosfonat kullanımında, başlıca uzun dönem tedaviyle ilişkili olmak üzere, dış kulak yolunda osteonekroz bildirilmiştir. Dış kulak yolunda osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı ve kemoterapiyi ve/veya enfeksiyon ya da travma gibi lokal risk faktörlerini içerir. Bifosfonat kullanmakta olup, kronik kulak enfeksiyonları dahil kulakla ilişkili semptomlar görülen hastalarda dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı dikkate alınmalıdır.

Femurun atipik kırıkları

Özellikle uzun dönem osteoporoz tedavisi için bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa eğik kırıklar, femur boyunca küçük trokanterin hemen altından suprakondiler bölge üzerine kadar hemen hemen her yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir ve tamamlanmış bir femur kırığının görülmesinden haftalar ila aylar önce, bazı hastalarda sıklıkla stres kırıklarının görüntülenme özelliklerine bağlı uyluk veya kasık ağrısı görülür. Kırıklar genellikle çift taraflıdır; bu nedenle bifosfonat ile tedavi edilen ve femur shaft kırıkları geçirmiş olan hastalarda kontralateral femur incelenmelidir. Bu kırıkların iyileşmesinde zayıflıklar da bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi bulunan hastalarda bireysel yarar/risk değerlendirmesine bağlı olarak bifosfonat tedavisinin bırakılması değerlendirilebilir.

Bifosfonat tedavisi sırasında hastalara herhangi bir uyluk, kalça ya da kasık ağrısı yaşadıklarında bildirmeleri önerilir ve bu semptomlarla başvuran her hasta tamamlanmamış femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

BONVİVA her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

İbandronik asit majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyarmadığı görüldüğünden metabolik etkileşimler olası görünmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

İbandronik asit yalnızca renal atılıma uğrar ve herhangi bir biyotransformasyondan geçmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BONVİVA yalnızca postmenopozal kadınların kullanımını içindir ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İbandronik asitin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bazı üreme toksisiteleri görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. BONVİVA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbandronik asitin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalarda intravenöz uygulamayı takiben sütte düşük miktarda ibandronik asit varlığı görülmüştür. BONVİVA, emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İbandronik asidin insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair veri yoktur.

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında oral yolla kullanılan ibandronik asit fertilitayı azaltmıştır. Sıçanlarda yapılan ve intravenöz yolla kullanılan ibandronik asit günlük yüksek dozlarda fertilitayı azaltmıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Farmakodinamik ve farmakokinetik profil ve raporlanmış yan etkilere göre, BONVİVA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bildirilen en ciddi advers reaksiyonlar anafilaktik reaksiyon/şok, atipik femur kırıkları, çene osteonekrozu ve oküler enflamasyondur (bkz. paragraf “Belli advers reaksiyonların tanımı ve bölüm 4.4”).

En sık bildirilen advers reaksiyonlar artralji ve grip benzeri hastalıktır. Bu semptomlar tipik olarak ilk dozla ilişkili olup, genellikle kısa süreli, hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin devam etmesiyle ve tedavi edici önlemler gerektirmeden kendiliğinden iyileşir (bkz. paragraf “grip benzeri hastalık”).

Advers reaksiyonlar listesi

Tablo 1’de bilinen advers reaksiyonların tam bir listesi sunulmuştur.

İbandronik asit ile günlük 2,5 mg oral tedavinin güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların büyük bir bölümü pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16550) her üç ayda bir 3 mg intravenöz BONVIVA enjeksiyonu ile günlük 2,5 mg oral ibandronik asitin genel güvenliliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Advers etki görülen hastaların oranı her üç ayda bir 3 mg BONVIVA enjeksiyonu için bir yıl ve iki yıl sonra sırasıyla % 26 ile % 28,6 olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

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.

Tablo 1: Faz III çalışmalar BM16550 ve MF 4411 kapsamında ve pazarlama sonrası deneyimde her 3 ayda bir BONVIVA 3 mg enjeksiyonu veya günlük 2,5 mg ibandronik asit alan postmenopozal kadınlarda meydana gelen advers reaksiyonlar.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Astım alevlenmesi	Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Anaflaktik reaksiyon/şok ^{*†}
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı			
Göz hastalıkları			Göz inflamasyonu ^{†*}	
Vasküler hastalıklar		Flebit/tromboflebit		
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrit, Dispepsi, Diyare, Abdominal ağrı, Bulantı, Konstipasyon			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı		Anjiyoödem, yüz ödemi, ürtiker	Stevens-Johnson sendromu [†] , Eritema multiforme [†] , dermatitis büllöz [†]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, miyalji, kas iskelet ağrıları, sırt ağrısı	Kemik ağrısı	Atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları†	Çene kemiği osteonekrozu*† Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu) †
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Grip benzeri hastalıklar*, yorgunluk	Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar, asteni		

*Daha fazla bilgi için alt kısımlara bakınız.

†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

Belli advers reaksiyonların tanımı

Grip benzeri hastalık

Grip benzeri hastalık, akut faz reaksiyonu veya kas ağrısı, eklem ağrısı, ateş, titreme, yorgunluk, bulantı, iştah kaybı veya kemik ağrısı gibi belirtiler olarak raporlanan olayları içerir.

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 dönemde raporlanmıştır.

Oküler enflamasyon

İbandronik asit tedavi ile üveit, episklerit ve sklerit gibi oküler enflamasyon olayları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bisfosfonat kullanımı sonlandırılmadan bu olaylar düzelmemiştir.

Anafilaktik reaksiyon/şok

İntravenöz ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olaylar dahil olmak üzere 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

BONVIVA ile tedavide doz aşımı ile ilgili özel bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu bileşik sınıfı hakkındaki bilgiler doğrultusunda intravenöz doz aşımı hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi ile sonuçlanabilir. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum serum değerlerinde klinik olarak düşüşler olduğunda, sırasıyla intravenöz kalsiyum glukonat, potasyum veya sodyum fosfat ve magnezyum sülfat uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar, bisfosfonatlar

ATC kodu: M05BA06

Etki Mekanizması

İbandronik asit bisfosfonatların nitrojen içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bisfosfonattır, kemik dokuları üzerinde seçici olarak etki eder ve kemik oluşumunu direkt olarak etkilemeden özel olarak osteoklast etkinliğini inhibe eder. Osteoklast aktivitesi azalırken kemik oluşumu etkilenmez.

Postmenopozal kadınlarda, artmış kemik döngüsünü premenopozal seviyelere getirir ve kemik kütlelerinde progresif bir net kazanç sağlar.

Farmakodinamik etkiler

İbandronik asitin farmakodinamik etkisi, kemik yıkımının inhibisyonudur. İn vivo çalışmalarda, ibandronik asit, gonadal fonksiyonun durmasından, retinoidler, tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerden kaynaklanan kemik erimesini engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik rezorpsiyonu da inhibe edilmiştir, bu da tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütlesiyle sonuçlanmıştır.

Hayvan modelleri, ibandronik asitin osteoklastik etkinliğin son derecede güçlü bir inhibitörü olduğunu doğrulamaktadır. Gelişmekte olan sıçanlarda, osteoporoz tedavisinin gerektirdiği dozun 5.000 katı olan dozlarda bile mineralizasyon bozulmamıştır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda günlük ve aralıklı (uzamış ilaçsız aralıklarla) uzun dönem ilaç uygulaması, toksik seviyeler dahil olmak üzere farmakolojik olarak planlanmış dozlardan daha yüksek dozlarda bile, normal kalitede ve/veya mekanik gücü artmış yeni kemik oluşumuna neden olmuştur. İnsanlarda günlük ve 9-10 haftaya varan ilaçsız aralıklarla oral ibandronik asit uygulamasının her ikisinde de, ibandronik asitin kırık azaltıcı etkililik gösterdiği, klinik çalışma (MF 4411) ile doğrulanmıştır.

Hayvan modellerinde, ibandronik asit, kemik kolajeninin üriner biyokimyasal belirteçlerinin süpresyonu dahil olmak üzere, kemik rezorpsiyonunun doza bağlı

inhibisyonuna işaret eden biyokimyasal değişiklikler oluşturmuştur (deoksipiridinolin ve tip I kollajen (NTX) ile çapraz bağlı N-telopeptidler gibi).

Postmenopozal kadınlarda hem günlük hem de aralıklı (üç ay başına 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) oral ve intravenöz ibandronik asit dozları, kemik erimesi biyokimyasal göstergelerinin doza bağımlı olarak azaltılmasına sebep olmuştur.

BONVİVA intravenöz enjeksiyon serum tip I kollajenin alfa zincirine bağlı C telopeptidi (CTX) seviyelerini tedaviye başladıktan 3-7 gün sonra ve osteokalsin seviyelerini 3 ay içinde düşürür.

Tedavinin kesilmesinin ardından, postmenopozal osteoporozla ilişkili olarak, tedavi öncesi patolojik yüksek kemik yıkımı oranlarına dönüş olmuştur.

Günlük oral ibandronik asit 2,5 mg ve her üç ayda bir, 1 mg'a kadar aralıklı dozlarda i.v. uygulamada postmenopozal kadınlarda iki ve üç yıllık tedaviden sonra yapılan kemik biyopsilerinin histolojik analizleri, kemiklerin normal kalitede olduğunu göstermiştir ve mineralizasyon bozukluğu belirtisi bulunmamıştır. BONVİVA 3 mg enjeksiyonuyla iki yıllık tedaviden sonra kemik döngüsünde beklenen bir azalma, normal kemik kalitesi ve mineralizasyon defektlerinin bulunmadığı da görülmüştür.

BONVİVA 3 mg enjeksiyon ile iki yıllık tedaviyi takiben, beklendiği şekilde kemik döngüsünde düşüş görülmüş, kemik kalitesi normal seyretmiş ve mineralizasyon defekti gözlenmemiştir.

Klinik etkililik

Osteoporotik kırık riski artmış olan kadınları belirleyebilmek için düşük KMY, yaş, önceki kırıklar, ailesel kırık öyküsü, yüksek kemik döngüsü ve düşük vücut kitle endeksi gibi bağımsız risk faktörleri dikkate alınmalıdır.

BONVİVA 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon

Kemik mineral yoğunluğu (KMY)

Osteoporozlu (başlangıçtaki lomber omurga KMY T-skoru -2,5 SD'nin altında) menopoz sonrası kadınlarla yapılan 2 yıllık, randomize, çift kör, çok merkezli bir eşdeğerlilik çalışmasında (BM16550) 3 ayda bir uygulanan BONVİVA 3 mg intravenöz enjeksiyonun en az günlük uygulanan oral ibandronik asit 2,5 mg tablet kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bütün hastalar günde 400 IU vitamin D ve 500 mg kalsiyum takviyesi almıştır. Bu durum, hem bir yıllık sonlanım noktasında yapılan birincil analizde, hem de iki yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analizde ispatlanmıştır (Tablo 2).

Çalışma BM16550'den elde edilen verilere ilişkin bir yıllık dönüm noktasında yapılan birincil analiz ile 2 yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analiz, lomber omurgadaki KMY'de, total kalçada, femoral boyunda ve trokanterde meydana gelen

ortalama artışlar açısından, 3 ayda bir enjeksiyon yoluyla uygulanan 3 mg doz rejimi ile günlük oral 2,5 mg doz rejiminin eşdeğer olduğunu göstermiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma BM16550’de bir yıllık (primer analiz) ve iki yıllık (uygun protokol popülasyonu) tedaviden sonra başlangıca göre lomber omurga, total kalça, femoral boyun ve trokanterde ortalama bağıl değişiklik

	Bir yıllık çalışma BM 16550 verileri		İki yıllık çalışma BM 16550 verileri	
	Günlük BONVİVA 2,5 mg (N=377)	Üç ayda bir BONVİVA 3 mg enjeksiyon (N=365)	Günlük BONVİVA 2,5 mg (N=334)	Üç ayda bir BONVİVA 3 mg enjeksiyon (N=334)
Başlangıca göre ortalama bağıl değişiklik % [95% CI]				
Lomber omurga L2-L4 KMY	3.8 [3.4, 4.2]	4.8 [4.5, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	6.3 [5.7, 6.8]
Total kalça KMY	1.8 [1.5, 2.1]	2.4 [2.0, 2.7]	2.2 [1.8, 2.6]	3.1 [2.6, 3.6]
Femoral boyun KMY	1.6 [1.2, 2.0]	2.3 [1.9, 2.7]	2.2 [1.8, 2.7]	2.8 [2.3, 3.3]
Trokanter KMY	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.2, 4.4]	3.5 [3.0, 4.0]	4.9 [4.1, 5.7]

Bununla birlikte, bir yılda, $p < 0,001$, ve iki yılda, $p < 0,001$, yapılan prospektif planlı analizde, lomber omurga KMY’sindeki artışlar açısından, 3 ayda bir uygulanan BONVİVA 3 mg enjeksiyonunun, günlük uygulanan oral ibandronik asit 2,5 mg tablet’ten üstün olduğu kanıtlanmıştır.

Lomber omurga KMY’si için, 1 yıllık tedavi sonunda KMY, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların % 92,1’inde, günlük olarak oral yoldan 2,5 mg alan hastaların ise % 84,9’unda artmış veya aynı kalmıştır (yani tedaviye cevap vermişlerdir) ($p=0,002$). 2 yıllık tedavi sonunda, 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların % 92,8’i ve 2,5 mg oral tedavi gören hastaların % 84,7’sinde lomber omurga KMY’si artmış veya aynı kalmıştır ($p=0,001$). Total kalça KMY’si için, bir yılda her 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların % 82,3’ü, günlük olarak oral yoldan 2,5 mg alan hastaların ise % 75,1’i tedaviye cevap verendir. 2 yıllık tedavi sonunda, 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların % 85,6’sında, 2,5 mg oral tedavi gören hastaların ise % 77,0’ında total kalça KMY’si artmış veya aynı kalmıştır ($p=0,004$). Hem lomber omurgada hem de total kalçada bir yılda KMY’si artan veya aynı kalan hastaların oranı 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon kolunda % 76,2 ve günlük olarak oral yoldan 2,5 mg kolunda % 67,2’dir ($p=0,007$). İki yılda, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon kolundaki ve günlük 2,5 mg kolundaki hastaların sırasıyla % 80,1’i ve % 68,8’i bu kriteri karşılamıştır ($p=0,001$).

Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri

Ölçülen tüm zaman noktalarında, serum CTX seviyelerinde klinik olarak anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. 12 ayda başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişimler, 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon rejimi için -% 58,6, oral 2,5 mg doz rejimi için -% 62,6’dır. Ayrıca, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon uygulanan hastaların % 64,8’i, günlük olarak oral yoldan 2,5 mg alan hastaların ise % 64,9’u tedaviye cevap

veren (başlangıçtan itibaren \geq % 50 azalma olarak tanımlanmaktadır) olarak tanınmıştır. Serum CTX azalması 2 yılı aşkın bir süre boyunca sürmüş ve her iki tedavi grubunda hastaların yarısından fazlası cevap veren olarak tanımlanmıştır. Çalışma BM 16550'nin sonuçlarına dayanılarak, 3 ayda bir uygulanan BONVIVA 3 mg intravenöz enjeksiyonun, kırılmaları önlemede en az günlük olarak oral yoldan uygulanan ibandronik asit 2,5 mg kadar etkin olması beklenmektedir.

Günlük 2,5 mg ibandronik asit tablet:

İlk üç-yıllık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kırık çalışmasında (MF 4411) yeni radyografik morfometrik ve klinik vertebral kırık insidansında, istatistiksel olarak anlamlı, tıbbi olarak da uygun bir düşüş ortaya konmuştur (tablo 3). Bu çalışmada, ibandronik asit oral olarak günlük 2,5 mg ve deneysel bir rejim olarak aralıklı 20 mg dozunda değerlendirilmiştir. İbandronik asit sabah günün ilk yiyecek veya içeceğinden 60 dakika önce alınmıştır (doz sonrası açlık dönemi). Çalışmada 55 ila 80 yaşları arasında, en az 5 yıldır postmenopozal dönemdeki, KMY lomber omurgada en az bir vertebrada (L₁ - L₄) menopoz öncesi ortalamının (T - skoru) 2 ila 5 SD (standart sapma) altında olan ve bir ila dört yaygın vertebral kırığı olan kadında uygulanmıştır. Bütün hastalar günde 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini almıştır. Etkililik 2.928 hastada değerlendirilmiştir. Günlük olarak uygulanan 2,5 mg ibandronik asit, yeni vertebral kırıklarının insidansında istatistiksel olarak anlamlı ve tıbbi olarak önemli bir düşüş göstermiştir. Bu rejimle üç yıllık çalışma süresinde yeni radyografik vertebral kırıklarının oluşumu % 62 oranında düşmüştür (p = 0,0001). İki yıl sonunda % 61'lik bir bağıl risk düşüşü gözlenmiştir (p = 0,0006). Bir yıllık tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (p = 0,056). Kırık karşıtı etkinin çalışma süresince tutarlı olduğu görülmüştür. Zaman içinde etki azalmasına dair gösterge yoktur.

Klinik vertebral kırıklarının insidansı da 3 yıl sonra % 49 oranında anlamlı şekilde azalmıştır (p=0,011). Vertebral kırıkları üzerindeki güçlü etki, plaseboya kıyasla boy kaybında istatistiksel olarak anlamlı düşüşle kendini göstermiştir (p < 0,0001).

Tablo 3: 3 yıllık kırık çalışması olan MF 4411 çalışmasından elde edilen bulgular (% , % 95 GA)

	Plasebo (N=974)	Günlük 2,5 mg ibandronik asit (N=977)
Bağıl risk düşüşü		% 62
Yeni morfometrik vertebral kırıklar		(40.9, 75.1)
Yeni morfometrik vertebral kırıklarının insidansı	% 9.56 (7.5, 11.7)	% 4.68 (3.2, 6.2)
Klinik vertebral kırıklarında bağıl risk düşüş		% 49 (14.03, 69.49)

Klinik vertebra kırığı insidansı	% 5.33 (3.73, 6.92)	% 2.75 (1.61, 3.89)
Üçüncü yılda başlangıç lomber omurgaya kıyasla KMY'de ortalama değişim	% 1.26 (0.8, 1.7)	% 6.54 (6.1, 7.0)
Üçüncü yılda başlangıç toplam kalçaya kıyasla KMY'de ortalama değişim	-% 0.69 (-1.0, -0.4)	% 3.36 (3.0, 3.7)

İbandronik asidin tedavi etkisi başlangıçta lomber omurga KMY T-skoru -2,5'in altında olan hasta alt popülasyonunun analizinde daha fazla değerlendirilmiştir (tablo 4). Vertebra kırığı riskinde düşüş, genel popülasyonda gözlenenle oldukça tutarlıydı.

Tablo 4: Lomber omurga KMY T-skoru başlangıçta -2,5'in altında olan hastalar için 3 yıllık kırık çalışması olan MF 4411 çalışmasından elde edilen bulgular (% , % 95 GA)

	Plasebo (N=587)	Günlük 2,5 mg ibandronik asit (N=575)
Bağıl risk düşüşü Yeni morfometrik vertebra kırıkları		% 59 (34.5, 74.3)
Yeni morfometrik vertebra kırıklarının insidansı	% 12.54 (9.53, 15.55)	% 5.36 (3.31, 7.41)
Klinik vertebra kırıklarında bağıl risk düşüşü		% 50 (9.49, 71.91)
Klinik vertebra kırığı insidansı	% 6.97 (4.67, 9.27)	% 3.57 (1.89, 5.24)
Üçüncü yılda başlangıç lomber omurgaya kıyasla KMY'de ortalama değişim	% 1.13 (0.6, 1.7)	% 7.01 (6.5, 7.6)
Üçüncü yılda başlangıç toplam kalçaya kıyasla KMY'de ortalama değişim	-% 0.70 (-1.1, -0.2)	% 3.59 (3.1, 4.1)

MF4411 çalışmasının genel hasta popülasyonunda, vertebra dışı kırıklarda herhangi bir düşüş görülmemiş olmakla birlikte, günlük ibandronik asidin vertebra dışı kırık riskinde gözlenen % 69 düşüşle birlikte yüksek riskli alt popülasyonda (femoral boyun KMY T-skoru < -3,0) etkili olduğu görülmüştür.

İbandronik asit 2,5 mg tabletlerle günlük oral tedavi, iskeletin vertebra veya vertebra dışı bölgelerinde KMY'de progresif artışlarla sonuçlanmıştır.

Plaseboya kıyasla üç yıllık lomber KMY artışı, başlangıca kıyasla % 5,3 ve % 6,5 idi. Başlangıca kıyasla kalçadaki artışlar femoral boyunda %2,8, toplam kalçada % 3,4 ve trokanterde % 5,5 idi.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri (üriner CTX ve serum Osteokalsin gibi) beklenen şekilde menopoz öncesi düzeylere süpresyon göstermiş ve günlük 2,5 mg ibandronik asit kullanıldığında 3-6 aylık dönem içinde maksimum süpresyona ulaşılmıştır.

Günlük 2,5 mg ibandronik asitle tedaviye başladıktan sonra bir ay kadar kısa bir süre sonra kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal belirteçlerinde % 50 düzeyinde klinik olarak anlamlı düşüş kaydedilmiştir.

Pediyatrik popülasyon (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 5.2).

BONVIVA, pediyatrik popülasyonda çalışılmamıştır ve bu sebeple, bu hasta popülasyonu için herhangi bir etkililik veya güvenlilik verisi mevcut değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

İbandronik asidin kemik üzerindeki primer farmakolojik etkileri, hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterildiği gibi gerçek plazma konsantrasyonları ile doğrudan ilişkili değildir.

İbandronik asit plazma konsantrasyonları, 0,5 mg ila 6 mg ibandronik asidin intravenöz uygulamasından sonra dozla orantılı bir şekilde artar.

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

İlk sistemik maruziyetten sonra ibandronik asit hızla kemiğe bağlanır ya da idrarla atılır. İnsanlarda, görünür terminal dağılım hacmi en az 90 L olup kemiğe ulaşan doz miktarının, dolaşımdaki miktarın % 40-50'si olduğu tahmin edilmektedir. İnsanlarda proteine bağlanma oranı yaklaşık % 85-87 olduğundan (terapötik ibandronik asit konsantrasyonlarında in vitro koşullarda belirlenmiştir), yer değiştirme sebebi ile diğer ilaçlarla etkileşim riski düşüktür.

Biyotransformasyon:

Hayvanlarda veya insanlarda ibandronik asidin metabolize olduğuna dair bir bulgu yoktur.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben ibandronik asidin emilen kısmı kemik absorpsiyonu ile dolaşımdan uzaklaştırılır (postmenopozal kadınlarda tahmini %40-50) ve geri kalanı böbrekler tarafından değişmeden elimine edilir.

Yarılanma ömrü aralığı doz ve analiz duyarlılığına bağlıdır ancak eliminasyon yarılanma ömrü genellikle 10-72 saat aralığındadır.

Hesaplanan değerler büyük ölçüde çalışmanın süresi, kullanılan doz ve tayin hassasiyetinin bir sonucu olduğundan, gerçek yarılanma ömrünün diğer bifosfonatlar gibi önemli ölçüde daha uzun olması beklenmektedir. Erken plazma düzeyleri hızla düşerek intravenöz veya oral uygulamadan sonra sırasıyla 3 ve 8 saat içinde doruk değerlerin % 10'una ulaşmaktadır.

İbandronik asidin total klerensi 84-160 mL/dk aralığındaki ortalama değerlerle düşüktür. Renal klerens (sağlıklı postmenopozal kadınlarda yaklaşık 60 mL/dk), total klerensin % 50-60'ına denk gelir ve kreatinin klerensiyle ilgilidir. Görünen total ve renal klerens arasındaki farkın kemik tarafından tutulumu yansıttığı kabul edilmektedir.

Sekresyon yollarının diğer etkin maddelerin atılımına dahil olan bilinen asidik veya bazik taşıma sistemlerini içermediği görülmektedir (bkz. bölüm 4.5). Ek olarak, ibandronik asit insanlarda majör hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemeyiz.

Doęrusallık/doęrusal olmayan durum:

İbandronik asidin plazma konsantrasyonları, 0,5 mg ila 6 mg arası yapılan intravenöz uygulama sonucu, doza bağlı olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

İbandronik asidin farmakokinetiği kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

İrk:

İbandronik asidin mevcut klinik bulgularında Asyalı ile Kafkas etnik gruplar arası fark olduğunda dair bir kanıt yoktur. Afrika kökenli hastalar ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronik asidin renal klerensi, kreatinin klerensi ile doğrusal olarak ilişkilidir.

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (kreatinin klerensi 30 mL/dk'ya eşit ya da daha yüksek).

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan az) 21 gün boyunca, günlük 10 mg oral uygulama alımı, normal renal fonksiyona sahip olan hastalardan 2-3 kat daha yüksek plazma konsantrasyonları göstermiştir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronik asidin total klerensi 44 mL/dk'dır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan az) 0,5 mg intravenöz uygulamadan sonra total, renal ve non-renal klerensler sırasıyla % 67, % 77 ve % 50 oranında düşmüştür ancak tolere edilebilirlikte maruziyetin artmasıyla ilişkili bir azalma

olmamıştır. Sınırlı klinik deneyime bağlı olarak, BONVIVA ciddi böbrek yetmezliğinde önerilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). İbandronik asidin farmakokinetik özellikleri hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan çok küçük bir hasta grubunda değerlendirilmiştir. Bu nedenle, hemodiyalize girmemiş hastalarda ibandronik asidin farmakokinetiği bilinmemektedir. Sınırlı veri nedeniyle, ibandronik asit son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2):

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibandronik asidin farmakokinetiği ile ilgili veri yoktur. İbandronik asidin klerensinde karaciğerin özel bir rolü yoktur ancak renal atılım ve kemikte tutulum yoluyla temizlenir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Buna ilaveten terapötik konsantrasyonlarda ibandronik asidin proteine bağlanma oranı % 85 olduğu için, ağır karaciğer yetmezliğinde görülen hipoproteinemi, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir artışa yol açmaz.

Geriyatrik popülasyon (bkz. bölüm 4.2):

Yapılan çok değişkenli bir analizde, yaşın araştırılan farmakokinetik parametrelerin hiçbirini için bağımsız bir faktör olmadığı belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonu yaşla azaldığından, böbrek fonksiyonu dikkate alınması gereken tek husustur (böbrek yetmezliği bölümüne bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

BONVIVA'nın bu yaş grubunda kullanımı ile ilgili veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Köpeklerde toksik etkiler (örneğin renal hasar belirtileri) yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeterince üzerinde olduğu kabul edilen maruziyette gözlenmiş olup, klinik kullanım için çok az anlam ifade etmektedir.

Mutajenisite/Karsinogenisite:

Karsinogenik ve genotoksik potansiyele ait belirtiler gözlenmemiştir. Genotoksisite testleri ibandronik asit için genetik aktiviteye ait kanıt olmadığını göstermiştir.

Üreme toksisitesi

3 aylık doz rejimi için özel çalışmalar yapılmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda günlük intravenöz doz rejiminin uygulandığı çalışmalarda, ibandronik asidin doğrudan fetal toksik veya teratojenik etkisine dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Vücut ağırlığı artışı sıçanların F1 yavrularında azalmıştır. Oral uygulamanın doğurganlık üzerindeki etkileri sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında, 1 mg/kg/gün ve üstü dozlarda, artmış preimplantasyon kayıplarıdır. Sıçanlarda üreme çalışmaları sırasında intravenöz yolla ibandronik asit 0,3 ve 1 mg/kg/gün dozlarında sperm sayısını azaltırken, erkeklerde 1 mg/kg/gün ve dişilerde ise 1,2 mg/kg/gün dozlarda fertilitede azalmaya neden olmuştur. İbandronik asidin diğer advers etkileri, sıçanlara ilişkin üreme toksisitesi çalışmalarında

bu tıbbi ürün sınıfı (bifosfonatlar) için beklendiği gibi olmuştur. Bu yan etkiler, implantasyon bölgelerinin sayısında azalma, doğal doğumun etkilenmesi (distosi) ve viseral varyasyonlarda artış (renal pelvis üreter sendromu) olaylarını içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Glasiyal asetik asit
Sodyum asetat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

BONVİVA 3 mg/3 ml enjeksiyonluk çözelti, kalsiyum içeren solüsyonlar veya intravenöz yolla uygulanan diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklama yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

BONVİVA, berrak renksiz bir çözelti olup, gri lastik tıpalı renksiz cam enjektör içindedir. Her kutusunda 1 veya 4 adet kullanıma hazır şırınga ile 1 veya 4 adet enjektör iğnesi bulunmaktadır.

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

BONVİVA intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığı durumlarda, yalnızca izotonik salin veya % 5 glükoz solüsyonu ile uygulanmalıdır.

İğne ve enjektörleri asla tekrar kullanmayınız.

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

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.
Yeşilce Mah.
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/590

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.10.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ