

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBAMİN D<sub>3</sub> 150 mg/2800 IU film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

İbandronat sodyum	168,78 mg*
Vitamin D <sub>3</sub>	28,000 mg**

\*150 mg ibandronik asite eşdeğer ibandronat sodyum

\*\* 2800 IU vitamin D<sub>3</sub> 'e eşdeğer

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz	271,62 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzeyi düz, diğer yüzeyi çentikli beyaz film kaplı kapsül şeklinde bikonveks tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

İBAMİN D<sub>3</sub>, kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz ayda bir defa bir film kaplı tablet (150 mg/2800 IU)'dir. İBAMİN D<sub>3</sub> tercihen her ay aynı tarihte alınmalıdır.

##### Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

İBAMİN D3, bir gece boyu açlıktan sonra (en az 6 saat), günün ilk yiyecek ya da (içme suyu dışında) günün içilen ilk sıvısından (bkz. bölüm 4.5) ya da herhangi bir oral yolla alınan ilaç ya da destekleyiciden (kalsiyum dahil olmak üzere) 60 dakika önce alınmalıdır:

- Tabletler hasta otururken ya da dik dururken bir bardak içme suyu ile (180 ila 240 mL) bütün halde yutulmalıdır. Hastalar İBAMİN D3 aldıktan sonra 60 dakika süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdır.
- İBAMİN D3 sadece içme suyuyla alınmalıdır. Bazı maden sularının yüksek kalsiyum konsantrasyonuna sahip olduklarını ve dolayısıyla İBAMİN D3 ile birlikte kullanılmaması gerektiğini unutmayınız.
- Orofarengeal ülserasyon potansiyeli nedeniyle hastalar tableti çiğnememeli ya da emmemelidirler.

Günlük alımın yetersiz olduğu durumlarda hastalar destekleyici kalsiyum almalıdırlar.

Bir dozun atlanması durumunda, planlanmış olan bir sonraki doz takip eden 7 gün içinde olmadığı sürece, hastalar bunun farkına varmalarından sonraki sabah bir İBAMİN D3 150 mg/2800 IU film kaplı tablet almalıdırlar. Bunun ardından hastalar ayda bir dozlarını başlangıçta belirlenen tarihte almaya devam etmelidir.

Eğer bir sonraki doz takip eden 7 gün içinde ise, hastalar bu süreyi bekleyip, dozlarını planlanan tarihte almalı ve bunun sonrasında da ilk planlanan şekilde ayda bir film kaplı tablet kullanmaya devam etmelidirler. Hastalar aynı hafta içinde iki tablet almamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dk olan hafif ya da orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altındaki hastalarda klinik deneyimin sınırlı olması nedeniyle, İBAMİN D3 uygulaması önerilmemektedir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2.).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastalarda İbamin D3'ün güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır. Bu nedenle 18 yaşın altındaki hastalarda İBAMİN D3 kullanımı önerilmemektedir.

## **Geriatric popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- İBAMİN D3, içeriğinde bulunan ibandronat sodyum, vitamin D<sub>3</sub> veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.
- İBAMİN D3, tedavi edilmeyen hipokalsemisi bulunan hastalarda kontrendikedir. Diğer tüm bifosfonatlarda olduğu gibi, İBAMİN D3'ün içeriğindeki ibandronattan dolayı, osteoporoz tedavisinde İBAMİN D3 kullanmaya başlamadan önce, önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir.
- Birçok bifosfonatta olduğu gibi İBAMİN D3, içeriğindeki ibandronat sodyumdan dolayı, özofagus darlığı veya akalazia gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anormalilerinde (Bkz. Bölüm 4.4.) kontrendikedir.
- İBAMİN D3, en az 60 dakika ayakta duramayan veya dik oturamayan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).
- Hipervitaminöz D
- Hiperkalsemi, hiperkalsiüri
- Nefrolitiazis
- Nefrokalsinozis

İBAMİN D3 0,7 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

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

İbandronat sodyum

**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.**

Atipik femur kırığı

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.

#### Hipokalsemi

Hipokalsemi ve diğer kemik ve mineral metabolizma rahatsızlıkları İBAMİN D3 tedavisine başlamadan önce etkili şekilde tedavi edilmelidir. Bütün hastalar için yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir.

#### Gastrointestinal iritasyon

Oral yoldan uygulanan bifosfonatlar üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilirler. Tahriş edici olabilecek bu etkiler ve altta yatan hastalığın kötüleşme potansiyeli nedeniyle, İBAMİN D3 aktif üst gastrointestinal sorunları (örn. bilinen Barrett özofagusu, disfaji, diğer özofajiyal hastalıklar, gastrit, duodenit veya ülserler) olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Oral bisfosfonatlarla tedavi gören hastalarda, bazıları ciddi olan ve hastaneye yatırılmayı gerektiren, nadiren kanamayla veya ardından özofagus darlığı veya yırtılmasıyla seyreden, özofajit, özofagus ülseri ve özofagus erozyonu gibi advers olaylar bildirilmiştir. Ciddi özofagus advers olay yaşama riskinin, doz talimatlarına uymayan ve/veya özofagus iritasyonunu düşündürecek semptomlar geliştirdikten sonra oral bisfosfonatlar almaya devam eden hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların doz talimatlarına özellikle dikkat etmesi ve bunlara uyabilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.2).

Hekimler olası özofagus reaksiyonuna işaret eden belirti ve semptomlara karşı dikkatli olmalıdır, hastalara da disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı veya yeni ya da kötüleşen mide yanması olursa İBAMİN D3 tedavisini kesip tıbbi yardım almaları gerektiği belirtilmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda artan risk gözlenmemiş olsa da, pazarlama sonrasında oral bisfosfonat kullanımıyla bazıları ciddi ve komplikasyonla birlikte seyreden gastrik ve duodenum ülserleri rapor edilmiştir.

NSAİİ'lar (Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) ve bifosfonatlar gastrointestinal rahatsızlıkla ilişkilendirildiğinden bunların İBAMİN D3 ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

## Çene osteonekrozu

Bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakaları rapor edilmiştir. Bu vakalar çoğunlukla dental tedavi gören kanser hastalarında görülmekle birlikte, bazıları da postmenopozal osteoporoz hastalarında ve diğer vakalarda görülmüştür. Kanser teşhisi, birlikte sürdürülen tedaviler (örn. kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve birlikte görülen hastalıklar (örn. anemi, koagülopati, enfeksiyon, önceden var olan dental rahatsızlık) çene osteonekrozu için bilinen risk faktörleridir. Vakaların büyük çoğunluğu intravenöz bifosfonatlarla tedavi gören hastalarda raporlanmıştır ancak bazıları oral tedavi gören hastalarda da görülmüştür.

Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, dental ameliyat durumu kötüleştirilebilir. Dental prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Tedaviyi sürdüren hekim, her hasta için yarar/risk değerlendirmesini yaparak tedavi planına karar vermelidir.

## Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)

Sarkoidozu olan hastalarda, vitamin D'nin aktif formuna metabolizasyonunda artış riski nedeniyle vitamin D dikkatle reçete edilmelidir. Bu hastaların serum ve idrardaki kalsiyum değerleri izlenmelidir.

Uzun süreli tedavilerde serum kalsiyum seviyeleri ve serum kreatini ölçümü ile böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Bu kontroller özellikle yaşlı hastalarda ve kardiyak glikozidleri veya diüretikler ile eş zamanlı tedavide ve böbrek taşı geçmişi olan hastalarda önemlidir. Hiperkalsüri (300 mg'ı aşan (7.5 mmol)/24 saat) veya azalmış renal fonksiyon semptomlarında doz mutlaka azaltılmalıdır veya tedavi ertelenmelidir.

Renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda İBAMİN D3 dikkatli kullanılmalıdır ve kalsiyum ile fosfat seviyelerine etkisi mutlaka izlenmelidir. Yumuşak doku kireçlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda kolekalsiferol formundaki vitamin D normal olarak metabolize olmaz ve bundan dolayı farklı bir vitamin D formu kullanılmalıdır. İBAMİN D3, vitamin D içeren diğer ilaçlar ile reçete edildiğinde İBAMİN D3'ün içeriğindeki vitamin D miktarı dikkate alınmalıdır. Medikal uzman gözetiminde ek doz vitamin D verilmelidir. Böyle durumlarda serum kalsiyum ve idrar kalsiyum atılımı sürekli olarak gözlenmelidir.

İBAMİN D3'ün çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Laktoz uyarısı

İBAMİN D3 her dozunda 271,62 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İbandronat sodyum

İlaç-Gıda Etkileşimleri

Kalsiyum ve diğer multivalent katyonları içeren ürünler (alüminyum, magnezyum, demir gibi) süt ve gıda dahil olmak üzere, yapılan hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak, ibandronatın absorpsiyonu ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle, hastalar İBAMİN D3'ü bir gece önceden en az 6 saat aç olarak alınmalı ve alımını takiben gıda alımı 60 dakika süresince ertelenmelidir.

İlaç-ilaç Etkileşimleri

Kalsiyum destekleyicileri, antiasitler ve multivalent katyonlar

Kalsiyum destekleyicileri, antiasitler ve multivalent katyonlar (alüminyum, magnezyum, demir gibi) içeren bazı oral tıbbi ürünler ibandronatın absorpsiyonuyla etkileşebilirler. Bu nedenle, hastalar İBAMİN D3 almadan en az 6 saat önce ve aldıktan sonra 60 dakika süreyle başka oral bir ilaç almamalıdır.

Postmenopozal kadınlarda yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları tamoksifen ya da hormon replasman tedavisinin (östrojen) etkileşim potansiyelinin olmadığını kanıtlamıştır. Multipl miyeloma hastalarında melfalan/prednisolon ile birlikte uygulandığında etkileşim görülmemiştir.

Sağlıklı erkek gönüllülerde ve postmenopozal kadınlarda ranitidinin intravenöz uygulaması, muhtemelen azalan gastrik asidite sebebiyle, ibandronatın biyoyararlanımında %20 oranında artışa neden olmuştur. Ancak bu artış ibandronatın biyoyararlanımında normal değişkenliği içinde olduğundan İbamin D3'ün H<sub>2</sub>-antagonistleri ya da gastrik pH artıran diğer etkin maddelerle uygulanmasında doz ayarlanmasına gerek görülmemiştir.

İbandronat insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyardığı gösterilmediğinden, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olası görünmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2.). Ayrıca, plazma proteinlerine bağlanması terapötik konsantrasyonlarda düşüktür ve bu nedenle diğer ilaçlarla yer değiştirmesi beklenmez. İbandronat yalnızca renal atılımla elenir ve herhangi bir biyotransformasyondan geçmez.

Atılım yolu, diğer ilaçların atılımında yer aldığı bilinen asidik ya da bazik transport sistemlerini içermemektedir.

**Asetilsalisilik asit ve NSAİİ'lar**

Osteoporozlu postmenopozal kadınlardaki iki-yıllık bir çalışmada (BM16549), eş zamanlı olarak aspirin veya NSAİİ'lar kullanan hastalardaki üst gastrointestinal olaylar insidansı, günlük olarak 2.5 mg ibandronat veya ayda bir 150 mg kullanan hastalar arasında bir veya iki yıl sonra benzer olmuştur.

**Histamin (H<sub>2</sub>) blokörleri veya proton pompa inhibitörleri**

İbandronik asidin aylık kullanımını günlük doz rejimi ile karşılaştırılan BM16549 çalışmasına katılan 1500'den fazla hastanın %14'ü ve %18'i bir veya iki yıl sonra histamin (H<sub>2</sub>) blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanmıştır. Bu hastalar arasında ayda bir kez 150 mg ibandronat ile tedavi edilen hastalardaki üst gastrointestinal olaylar görülme sıklığı, günlük 2.5 mg ibandronat ile tedavi edilen hastalardaki ile benzer olmuştur.

**Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)**

Tiyazid diüretikler kalsiyumun üriner atılımını azaltır. Hiperkalsemi riski artabileceğinden dolayı, tiyazid diüretikler ile kullanımı sırasında serum kalsiyum seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir.

Fenitoin veya barbitüratlar ile birlikte kullanımı vitamin D'nin metabolizmasını artırırken, etkisini azaltabilir.

Yüksek dozda Vitamin D hiperkalsemiye neden olabilir, aditif inotropik etkilerinden dolayı dijital toksisite ve ciddi aritmi riski artabilir. Hastanın EKG'si ve serum kalsiyum seviyeleri yakından izlenmelidir.

Glukokortikoid steroidler vitamin D'nin metabolizmasını ve eliminasyonunu azaltabilir. Eş zamanlı tedavi sürecinde vitamin D dozunun artırılması gerekebilir.

Kolestiramin gibi iyon değiştirici reçineler veya parafin yağı gibi laksatif ile tedavi, vitamin D'nin gastrointestinal emilimini azaltabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

İBAMİN D3 pediyatrik popülasyonda endike olmadığından, herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Emniyeti ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

İBAMİN D3'ün içeriğindeki ibandronatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür. İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir.

Gebelik döneminde sadece vitamin D eksikliği olduğu durumlarda vitamin D kullanılmalıdır. Gebelik döneminde vitamin D eksikliği olmayan hastalarda günlük 600 IU dozdan daha fazla alınması önerilmemektedir. Hayvan çalışmalarında yüksek doz vitamin D ile üreme toksisitesi görülmüştür. İnsanlarda terapötik dozlarda teratojenite gözlenmemiştir.

İBAMİN D3 gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

0.08 mg/kg/gün i.v. ibandronat ile tedavi edilen emziren sıçanlarda, anne sütündeki en yüksek ibandronat konsantrasyonu 8.1 ng/ml'dir ve i.v. uygulamadan sonraki ilk 2 saat içinde görülmüştür. 24 saat sonra, süt ve plazmadaki konsantrasyon benzerdir ve 2 saat sonra ölçülen konsantrasyonun yaklaşık %5'i kadardır.

İbandronatın insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir.

İBAMİN D3'ün içeriğindeki vitamin D<sub>3</sub> süte geçer. Bebeğe ek vitamin D verileceği zaman, bu dikkate alınmalıdır.

Emzirme dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İBAMİN D3'ün içeriğindeki ibandronat sodyumun üreme toksisite çalışmalarında, sıçanlardaki vücut ağırlılığının azalması dışındaki advers etkileri, bir sınıf olarak bifosfonatlarda gözlenenlerdir. Bunlar implantasyon bölgelerinin sayısındaki düşüş, doğal doğumun engellenmesi (distosi) ve visseral varyasyonlardaki artıştır (renal pelvis üreter sendromu). Aylık rejim için özel çalışmalarda yapılmamıştır.

Vitamin D'nin fertilitiyi etkilediğine dair veri yoktur. Bununla birlikte, vitamin D'nin normal endojen değerlerinin fertilitiyi üzerine olumsuz herhangi bir etki oluşturması beklenmemektedir.

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

İBAMİN D3'ün içeriğindeki ibandronat sodyumun araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Vitamin D3'ün araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik profili özeti

İBAMİN D3'ün içeriğindeki ibandronat sodyumun güvenlilik güvenlilik profili yapılan kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar artralji ve grip-benzeri semptomlardır. Bu semptomlar tipik olarak ilk dozla ilişkili olup genellikle kısa süreli, hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin devam etmesiyle kendiliğinden iyileşir. Advers etkilerin tablolatırılmış listesi

Tablo 1'de advers etkiler hakkında genel bilgi sunulmuştur.

Günlük 2.5 mg ibandronatın güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların %73'ü pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir. Günlük ibandronik asit 2.5 mg'nin genel güvenlilik profili tüm bu çalışmalarda plasebo ile benzer olmuştur. Bir advers ilaç reaksiyonu, yani çalışma ilacı ile olası veya muhtemel ilişki içindeki advers olay yaşayan hastaların oranı pivotal tedavi çalışmasında (MF 4411) ibandronik asit için %19.8 ve plasebo için %17.9 olmuştur.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16549) ayda bir 150 mg ibandronat ile günlük 2.5 mg ibandronatın genel güvenliliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bir advers ilaç reaksiyonu, yani çalışma ilacı ile olası veya muhtemel ilişki içindeki advers olay yaşayan hastaların oranı, bir yıl ve iki yıl sonra ayda bir 150 mg ibandronik asit için sırasıyla %22.7 ile %25 iken, günlük 2.5 mg oral ibandronik asit için sırasıyla %21.5 ile %22.5 olmuştur. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu şiddet açısından hafif ile orta şiddette olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

D<sub>3</sub> vitamininin normal dozlar ve sürelerde yan etki olasılığı azdır. D<sub>3</sub> vitamininin yüksek dozlarda verilmesi ve tedavi süresinin kontrolsüz bir şekilde uzatılması sonucu istenmeyen etkiler gelişebilir.

Tablo 1: Faz III osteoporoz çalışmalarında araştırmacının muhtemelen veya olasılıkla tedavi ile bağlantılı olduğunu düşündüğü, yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları ( $>1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) – BM 16549’den elde edilen bir yıllık veriler ve plasebo kontrollü kırığa karşı çalışması MF 4411’den elde edilen üç yıllık veriler ve vitamin D<sub>3</sub> ile meydana gelen advers reaksiyonlar

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 ( $\geq 1/1.000$ ila $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$ ); 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>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Anafilaktik reaksiyon/şok* †	Anjiyoödem § laringeal ödem
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		Hiperkalsemi §, hiperkalsüri			
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı	Baş dönmesi			
<b>Göz hastalıkları</b>				Göz inflamasyonu*†	
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Özofajit, gastrit, gastro-özofajeal reflü, dispepsi, diyare, abdominal ağrı, bulantı	Özofajiyal ülser ve benzeri oluşumlar ile disfaji dahil özofajit, kusma, şişkinlik	Duodenit		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Kaşınıtı		Ürtiker, döküntü	Anjiyoödem, yüz ödemi	
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik</b>	Artralji, miyalji, -kas-iskelet ağrıları, kas krampı,	Sırt ağrısı	Atipik subtrokanterik ve diafizal	Çene kemiği osteonekrozu*†	

<b>hastalıkları</b>	kas iskelet sertliği,		femoral kırıklar <sup>†</sup>		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Grip benzeri semptomlar	Yorgunluk			

\* Daha fazla bilgi için alt kısımlara bakınız.

<sup>†</sup>Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

<sup>§</sup> D vitaminine bağlı istenmeyen etkiler.

#### Belli advers reaksiyonların tanımı

##### Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Yakın zamanda kanama veya hastaneye yatış öyküsü bulunmayan peptik ülserli hastalar da dahil olmak üzere, geçirilmiş gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalar ve ilaçlarla kontrol altında olan dispepsi ve reflüsü bulunan hastalar ayda bir kez tedavi çalışmasına dahil edilmiştir. Bu hastalarda, üst gastrointestinal advers olaylar görülme sıklığı açısından, 2.5 mg günlük tedavi rejimi ile karşılaştırıldığında ayda bir kez 150 mg ile bir farklılık gözlenmemiştir.

##### Grip-benzeri semptomlar

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

##### Çene kemiği osteonekrozu

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda çene kemiği osteonekrozu bildirilmiştir. Raporların çoğunluğu kanser hastalarına aittir, ancak benzer olaylar osteoporoz tedavisi gören hastalarda da bildirilmiştir. Çene osteonekrozu genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil) ile ilişkilidir. Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve kötü ağız hijyeni de risk faktörleri olarak kabul edilir.

##### Göz bozuklukları

İbandronik asit dahil bifosfonatlarla tedavi sırasında, üveit, episklerit, sklerit gibi oküler enflamasyon vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bifosfonat kullanımı sonlandırılmadan bu olaylar düzelmemiştir.

Anafilaktik reaksiyon / şok

İntravenöz ibandronat ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olaylar da dahil olmak üzere anafilaktik reaksiyon/şok vakaları bildirilmiştir.

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İbandronat sodyum

İBAMİN D3'ün içeriğindeki ibandronat sodyum ile tedavide doz aşımı ile ilgili özel bir bilgi bulunmamaktadır.

Ancak bu bileşik sınıfı hakkındaki bilgiler doğrultusunda oral doz aşımı üst gastrointestinal advers reaksiyon (mide bozukluğu, dispepsi, özofajit, gastrit ya da ülser) ile sonuçlanabilir. İbandronatı bağlamak için süt ya da antasitler verilmelidir. Özofajiyal iritasyon riski dolayısıyla hasta kusturulmamalı ve tamamen dik durumda kalmalıdır.

Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)

Aşırı doz hiper-vitaminöz D'ye neden olabilir. Vitamin D fazlalığı kanda anormal derecede yüksek seviyede kalsiyum bulunmasına neden olur ve dolayısıyla yumuşak doku ve böbreklere zarar görebilir. Vitamin D<sub>3</sub>'ün (kolekalsiferol) tolere edilebilen en üst seviyesi günlük 4000 IU (100 µg)'dır. Vitamin D<sub>3</sub> aktif metabolitleri ile karıştırılmamalıdır.

Hiperkalseminin belirtileri anoreksiya, susama, kusma, bulantı, kabızlık, nefrokalsinozis, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, bilinç bulanıklığı, polidipsi, poliüri, kemik ağrısı, böbrek taşı oluşumu ve bazı şiddetli vakalarda kardiyak aritmilerdir. Aşırı hiperkalsemi koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Sürekli yüksek kalsiyum değerleri geri dönüşümsüz böbrek hasarına ve yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olabilir.

Hiperkalsemi tedavisi: Vitamin D tedavisi kesilmelidir. Ayrıca, tiyazid diüretikler, lityum, vitamin A ve kardiyak glikozid tedavileri de kesilmelidir. Rehidrasyon ve, durumun ciddiyetine göre, loop diüretikler, bifosfonatlar, kalsitonin ve kortikosteroidler ile izole veya kombinasyon tedavi düşünülmelidir. Serum elektrolitleri, renal fonksiyon ve diürezis izlenmelidir. Ciddi vakalarda EKG ve CVP takip edilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Bifosfonatlar ve Kalsiyum (Ardışık Preparatlar)

ATC kodu: M05BB

İbandronat sodyum

Etki Mekanizması:

İbandronat, bifosfonatların nitrojen içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bifosfonattır, 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. İbandronatın kemik dokusu üzerindeki seçici etkisi, bu bileşiğin kemiğin mineral matriksini gösteren hidroksiapatit için olan yüksek afinitesine dayanmaktadır.

İbandronat, kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın kemik yıkımını azaltır. Postmenopozal kadınlarda, artmış kemik döngüsünü premenopozal seviyelere düşürür ve kemik kütlesinde progresif bir net kazanç sağlar.

Günlük veya aralıklı ibandronat uygulaması, serum ve üriner kemik döngüsü biyokimyasal gösterge seviyelerinde azalma, artmış kemik mineral yoğunluğu (KMY; BMD: Bone mineral density) ve kırık insidansında düşme ile kendini gösteren azalmış kemik yıkımı ile sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler:

İbandronatın farmakodinamik etkisi, kemik yıkımının inhibisyonudur. Deneysel in vivo çalışmalarda, ibandronat, gonadal fonksiyonun durmasından, retinoidler, tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerden kaynaklanan kemik hasarı engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik hasarı veya rezorpsiyonu inhibe edilmiştir, bu da tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütlesiyle sonuçlanmıştır.

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

İbandronatın yüksek potensi ve terapötik alanı doz ayarlamalarında daha esnek olabilmeye ve nispeten düşük dozlarda ve uzun ilaçsız dönemleri olan aralıklı tedavi uygulanmasına imkan sağlamaktadır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda günlük ve aralıklı (uzamış dozsuz 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 dozsuz aralıklarla ibandronat uygulamasının her ikisinde de ibandronatın kırık azaltıcı etkililik gösterdiği, klinik çalışma (MF 4411) ile doğrulanmıştır.

Postmenopozal kadınlarda hem günlük hem de aralıklı ( ay başına 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) oral ibandronat dozları, kemik hasarı idrar biyokimyasal göstergelerinin doza bağımlı olarak azaltılmasına (deoksipiridinolin ve tip I kollajenin çapraz bağlı C (CTX) ve N telopeptidlerinde) sebep olmuştur.

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

Postmenopozal kadınlarda iki ve üç yıllık tedaviden sonra yapılan kemik biyopsilerinin histolojik analizleri, kemiklerin normal kalitede olduğunu göstermiştir ve mineralizasyon bozukluğu belirtisi bulunmamıştır.

Toplam dört doz olmak üzere, her 28 günde bir oral olarak 150 mg verilen 72 postmenopozal kadında gerçekleştirilen bir faz I biyoeşdeğerlilik çalışmasında ilk dozu takiben serum CTX'inde inhibisyon henüz daha dozun 24 saat sonrasında gözlenmiş (ortalama inhibisyon %28) ve ortalama azami inhibisyon (%69) bunun 6 gün sonrasında grlmştir. nc ve dördüncü dozları takiben, doz sonrası 6. gündeki ortalama azami inhibisyon %74 olurken, dördüncü doz sonrasındaki 28. günde ortalama inhibisyon %56'ya dşmştir. Dozlara devam edilmemesi ile kemik yıkımı biyokimyasal işaretlerinin baskılanmasında bir kayıp grlmştir.

## Klinik Etkililik

### Postmenopozal osteoporoz tedavisi

Günlük 2.5 mg ibandronat:

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. Bu çalışmada, ibandronat oral olarak günlük 2.5 mg ve deneysel bir rejim olarak aralıklı 20 mg (her 3 aylık sikls boyunca 12 doz boyunca her iki günde bir 20 mg, 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) dozunda değerlendirilmiştir. İbandronat sabah günün ilk yiyecek veya ieeğinden 60 dakika önce alınmıştır (doz sonrası perhiz periyodu). Çalışmada, 55 ila 80 yaşları arasında, en az 5 yıldır postmenopozal dönemdeki, KMY lomber omurgada en az bir vertebrada (L<sub>1</sub> - L<sub>4</sub>) menopoz öncesi ortalamının (T - skoru) 2 ila 5 SD (standart sapma) altında olan ve bir ila dört yaygın vertebral kırığı olan 2946 kadında (etkinlik için 2928 hasta uygundur) uygulanmıştır. Bütün hastalar günde 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini almıştır.

Günlük uygulanan ibandronat, test edilen her iki tedavi rejiminde de, yeni vertebral kırıkların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ve tıbbi olarak uygun bir azalma göstermiştir. Günlük 2.5 mg'lık rejim, çalışmanın üç yıllık süresi boyunca yeni radyografik vertebral kırıkların oluşumunu %62 oranında düşürmüştür.

Klinik vertebral kırıkların sıklığı da %49 oranında azaltılmıştır. Vertebral kırıkların üzerindeki güçlü etkisi vertebral uzunluk kaybında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak dikkate değer bir azalmayla kendini göstermiştir.

Kırık oluşumunu engelleyici etkisi çalışma boyunca tutarlı kalmıştır. Etkinin zamanla zayıflamasına dair bir belirti görülmemiştir.

İbandronat için klinik kırık çalışması vertebra dışı kırıklardaki kırık etkinliğini ortaya koyacak şekilde tasarlanmamasına rağmen, vertebral kırıklarda olduğu gibi, yüksek kırık riski bulunan (femoral boyun KMY T-skoru  $<-3.0$  SD) yüksek-risk alt gruplarında vertebra dışı kırıklarda da göreceli olarak benzer oranda (%69) risk azalması gözlenmiştir. Klinik çalışma verileriyle, yüksek risk alt gruplarında vertebra dışı kırıklardaki etkinliğinin, diğer bisfosfonatlarla tutarlı olduğu gözlenmiştir.

Günlük dozun plaseboya kıyasla üç yıllık lomber omurga KMY artışı %5.3'tür. Baz çizgisine kıyasla bu artış %6.5'tir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretleri (üriner CTX ve serum Osteokalsin gibi) premenopozal düzeylere düşüş göstermiş ve 3-6 aylık bir dönem içinde maksimum düşüşe ulaşmıştır. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerinin sırasıyla %50 ve %78 oranlarındaki klinik olarak anlamlı düşüşü ibandronat 2.5 mg ve aralıklı 20 mg ile tedaviye başlanmasından bir ay sonra görülmüştür. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerindeki düşüş tedaviye başladıktan 7 gün sonra belirgin olmuştur.

Ayda bir kez 150 mg ibandronat

Kemik mineral yoğunluğu (KMY):

Osteoporozlu (başlangıçtaki lomber omurga KMY T-skoru  $-2.5$  SD'nin altında) postmenopozal kadınlarla yapılan iki yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada (BM 16549) ayda bir kez 150 mg ibandronatın KMY'yi arttırmada en az günlük 2.5 mg ibandronat kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hem bir yıllık sonlanım noktasında yapılan birincil analizde, hem de iki yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analizde ispatlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: BM 16549 çalışmasında bir yıllık (primer analiz) ve iki yıllık tedavi (uygun protokol popülasyonu) sonunda, lomber omurga, total kalça, femoral boyun ve trokanter KMY'sinde başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişme				
	Çalışma BM 16549'dan elde edilen bir yıllık veriler		Çalışma BM 16549'dan elde edilen iki yıllık veriler	
	Günlük 2.5 mg ibandronat (N=318)	Ayda bir 150 mg ibandronat (N=320)	Günlük 2.5 mg ibandronat (N=294)	Ayda bir 150 mg ibandronat (N=291)
Başlangıçtan itibaren ortalama bağıl değişme % [%95 GA]				
Lomber omurga L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> KMY'si	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Total kalça KMY'si	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Femoral boyun KMY'si	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Trokanter KMY'si	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Ayrıca yapılan prospektif planlı bir analizde, ayda bir uygulanan 150 mg ibandronat uygulamasının, lomber omurga KMY'sindeki artışlar açısından, günlük uygulanan oral 2.5 mg ibandronattan üstün olduğu kanıtlanmıştır,  $p=0.002$  ve iki yılda  $p<0.001$ .

Bir yılda (birincil analiz), ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %91.3'ünde ( $p=0.005$ ), günlük 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %84.0'ında, lomber omurga KMY'sinde başlangıcın üstünde veya başlangıca eşit artış (KMY yanıt verenler) görülmüştür. İki yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan veya günlük 2.5 mg ibandronat alan hastaların, sırasıyla, %93.5'i ( $p=0.004$ ) ve %86.4'ü tedaviye yanıt vermiştir.

Bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %90.0'ının ( $p<0.001$ ), günlük olarak 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %76.7'sinin total kalça KMY'sinde, başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür. İki yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %93.4'ünün ( $p<0.001$ ), günlük olarak 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %78.4'ünün total kalça KMY'sinde, başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür. Hem lomber omurga hem de total kalça KMY'sini birleştiren daha zorlu bir kriter düşünüldüğünde, bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan veya günlük 2.5 mg ibandronat alan hastaların, sırasıyla, %83.9'u ( $p<0.001$ ) ve %65.7'si tedaviye yanıt vermiştir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg kollarındaki hastaların, sırasıyla, %87.1'i ( $p<0.001$ ) ve %70.5'i bu kriteri karşılamıştır.

Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri:

Ölçülen tüm zaman noktalarında, yani 3, 6, 12 ve 24 ayda serum CTX seviyelerinde klinik olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bir yılda (birincil analiz), başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişmeler, ayda bir defa 150 mg ibandronat için -%76, günlük 2.5 mg ibandronat için -%67'dir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg ibandronat kollarındaki ortalama bağıl değişme, sırasıyla, -%68 ve -%62'dir.

Bir yılda, ayda bir 150 mg ibandronat alan hastaların %83.5'i (p=0.006), günlük olarak 2.5 mg ibandronat alan hastaların ise %73.9'u tedaviye yanıt veren (başlangıçtan itibaren  $\geq$ %50 azalma olarak tanımlanmaktadır) olarak değerlendirilmiştir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2.5 mg kollarındaki hastaların, sırasıyla, %78.7'si (p=0.002) ve %65.6'sı tedaviye yanıt veren olarak değerlendirilmiştir. Çalışma BM 16549 çalışmasının sonuçlarına dayanılarak, ayda bir uygulanan 150 mg ibandronatın, kırılmaları önlemede en az günlük 2.5 mg ibandronat kadar etkin olması beklenmektedir.

Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) insanlarda serum fosfat ve kalsiyum konsantrasyonlarını, esas olarak emilimlerini artırarak yükseltir. Kalsiyumun kemiklerde oluşmasını sağlar. Kalsiyumun ve fosfatın tübüler hücreleri tarafından reabsorpsiyonunu artırır böylece kalsiyum ve fosfat itirahını azaltır. Paratiroid hormonla birlikte kalsiyum ve fosforun normal seviyelerde kalmasını sağlar. Kolekalsiferol ayrıca kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kemiğin normal mineralizasyonu için gereklidir. Kolekalsiferol fizyolojik dozlarda kalsiyumun böbreklerden geri emilimini de artırır. İndirekt olarak barsaktan artan kalsiyum absorpsiyonu aracılığıyla, paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu inhibe eder. Vücudun normaldeki günlük gereksinimi 400 - 800 I.U. arasındadır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

İbandronat sodyum

Genel özellikler

İbandronatın farmakolojik etkileri, direkt olarak gerçek plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili değildir. Bu hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir; bu çalışmalarda uygulanan toplam doz aynı olmak şartıyla, günlük rejim veya birkaç haftalık ilaçsız bir dönemin yer aldığı (sıçanlarda en az 6 hafta, köpeklerde en az 11 hafta, maymunlarda en az 30 gün ve insanlarda en az 9.5 hafta) aralıklı rejimden sonra ibandronat etkinliğinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

### Emilim:

İbandronatın oral uygulamadan sonra üst gastrointestinal kanalda absorpsiyonu hızlıdır ve plazma konsantrasyonları 50 mg oral alıma kadar dozla orantılı olarak artarken, bu dozun üzerinde doza-orantılı artıştan daha yüksek artışlar görülmüştür. 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. İçecek (içme suyu dışında) ya da yiyecek ile alındığında absorpsiyonun derecesi zayıflamıştır. Biyoyararlanım, ibandronat standart kahvaltı ile uygulandığında açlık durumundaki deneklerdeki biyoyararlanıma kıyasla yaklaşık %90 oranında düşer. İbandronat gıda alımından 60 dakika önce alındığında biyoyararlanımda anlamlı bir düşüş olmaz. İbandronat alındıktan sonra, 60 dakikadan daha az süre içerisinde yiyecek ya da içecek alındığında hem biyoyararlanım hem de KMY kazanımları düşer.

### Dağılım:

İlk sistemik maruziyetten sonra ibandronat hızla kemiğe bağlanır ya da idrarla atılır. İnsanlarda dağılım hacmi en az 90 L'dir ve kemiğe ulaşan doz miktarı dolaşıma giren dozun %40-50'si olarak hesaplanmıştır. İnsan plazmasında protein bağlanması terapötik konsantrasyonlarda yaklaşık %85 olarak belirlenmiştir ve bu nedenle ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür.

### Biyotransformasyon:

Hayvanlarda veya insanlarda ibandronatın metabolize olduğuna dair bir bulgu yoktur.

### Eliminasyon:

İbandronatın emilen kısmı kemik absorpsiyonu ile dolaşımdan uzaklaştırılır (%40-50) ve geri kalanı böbrekler tarafından değişmeden elimine edilir. İbandronatın absorbe edilmemiş kısmı dışkı ile değişmemiş olarak atılır.

Yarılanma ömrü aralığı geniştir ve doz ve analiz duyarlılığına bağlıdır ancak eliminasyon yarılanma ömrü genellikle 10-72 saat aralığındadır. Erken plazma düzeyleri intravenöz ya da oral uygulamanın sırasıyla 3 ve 8 saat ardından hızla pik değerlerin %10'una düşmektedir.

İbandronatın 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.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Cinsiyet:

İbandronatın biyoyararlanım ve farmakokinetiği kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

### İrk:

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

### Böbrek yetmezliği:

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

Hastaların büyük çoğunluğunun bu kategorilere girdiği BM 16549 çalışmasında gösterildiği üzere, 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 (toplam klerens= 44 mL/dk). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronatın total klerensi 44 mL/dk'ya düşmüştür. 0.5 mg intravenöz uygulamadan sonra ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam, 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, İBAMİN D3 ciddi böbrek yetmezliğinde önerilmez.

### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibandronatın farmakokinetiği ile ilgili veri yoktur. İbandronatın 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 ibandronatın proteine bağlanma oranı %85 olduğu için, ağır karaciğer yetmezliğinde görülen hipoproteinemi, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir artışa yol açmaz.

### Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda İbamin D3'ün güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

### 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 (Bkz. Bölüm 5.2.).

Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)

### Emilim:

Kolekalsiferol, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur.

### Dağılım:

Kana geçen vitamin D ve metabolitleri spesifik bir globuline bağlanır. Vitamin D adipoz dokusunda ve kas dokusunda uzun bir süre için depo edilebilir ve bu depolama yerlerinden yavaş olarak salınır. Kolekalsiferol yavaş başlangıçlı fakat uzun süreli etkiye sahiptir. Yarılanma ömrü 19-25 saattir.

### Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol karaciğerde mitokondride 25-hidroksilaz enzimi vasıtası ile 25-hidroksi türevine çevrilir. Bu metabolit böbreklerde vitamin D 1-a hidroksilaz enzimi vasıtası ile bir kez daha hidroksillenir ve aktif hale gelir. 1-25 hidroksilli metabolit konsantrasyonu yeterli düzeye ulaştığında, böbreklerde 24, 25 hidroksilli biyolojik aktivitesi minimal düzeydeki metabolitine dönüştürülür.

### Eliminasyon:

Vitamin D bileşikleri ve metabolitleri esas olarak safra ve dışkı ile atılırlar. Küçük miktarda idrarla atılırlar. İdrarla atılan ana metabolit kalsitroik asittir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Veri mevcut değildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İbandronat sodyum

Hayvanlarda toksik etkiler yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeterince üzerinde olduğu kabul edilen maruziyette gözlenmiş olup, klinik kullanım için çok az anlam ifade etmektedir. Karsinojenik ve genotoksik potansiyele ait belirtiler gözlenmemiştir.

Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)

Hamilelik boyunca vitamin D<sub>3</sub> doz aşımı farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda malformasyona sebep olur (iskelet ile ilgili bozukluklar, mikrosefali, kardiyak malformasyonu).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Povidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 White

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E 171)
- Talk
- Polietilen glikol
- Lesitin (soya) (E 322)

### **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**

3 film kaplı tablet Alüminyum / Alüminyum Blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2014/27

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

İlk ruhsat tarihi: 28.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**