KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONDKEM 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet, 50 mg ibandronik aside eşdeğer miktarda ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat	0.90 mg
Gliserol dibehenat	3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, yuvarlak, bikonveks tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

BONDKEM tedavisi sadece, kanser tedavisinde deneyimli hekimlerce başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz günde bir 50 mg film kaplı tablettir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

BONDKEM tabletler, 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) önce alınmalıdır.

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

- Tabletler bütün olarak tam bir bardak (180-240 ml) içme suyu ile hastalar ayakta veya dik

pozisyonda oturur iken alınmalıdır.

- Hastalar orofarenjiyal ülserasyon potansiyeli nedeniyle tabletleri çiğnememeli ve emmemelidirler.
- İçme suyu BONDKEM ile alınması gereken tek içecektir. Bazı maden suları yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum içerebileceklerinden kullanılmamaları gerekir.
- Hastalar BONDKEM aldıktan sonra en az 60 dakika süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği (Kl_{KR}≥50 ve <80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (Kl_{KR}≥30 ve <50 mL/dak) iki günde bir verilecek bir adet 50 mg film kaplı tablet şeklinde bir doz ayarlaması önerilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (Kl_{KR}<30 mL/dak) önerilen doz haftada bir kez bir adet 50 mg film kaplı tablettir (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

BONDKEM aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

Diğer bisfosfonatlara aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

BONDKEM tedavisine başlanmadan önce, hipokalsemi ve diğer kemik ve mineral metabolizması bozuklukları etkin şekilde tedavi edilmelidir. Tüm hastalar için, yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Günlük alımın yetersiz olduğu durumlarda, hastalar kalsiyum ve D vitamini desteği almalıdırlar. Hipokalsemi gelişebilir ve hastanın serum kalsiyum düzeyleri buna göre ayarlanmalıdır.

Oral yoldan uygulanan bisfosfonatlar üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilirler. Tahriş edici olabilecek bu etkiler ve altta yatan hastalığın kötüleşme potansiyeli nedeniyle, BONDKEM 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 BONDKEM tedavisini kesip tıbbi yardım almaları gerektiği belirtilmelidir.

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

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

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur şaft) 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.

Meme kanserine bağlı kemik metastazı olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü, randomize çalışmalarda, uzun süreli BONDKEM tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma görülmemiştir. Bununla birlikte yapılan klinik değerlendirmelere göre, BONDKEM'le tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu, serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.
Primer olarak intravenöz uygulanan bisfosfonatlar içeren çeşitli tedavi rejimleri alan kanser hastalarında, genellikle diş çekimi ve/veya lokal infeksiyonla (osteomiyelit dahil) ilişkili çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroidler de almıştır. Çene osteonekrozu, ayrıca oral bisfosfonatlarla tedavi edilen osteoporoz hastalarında da rapor edilmiştir.

Beraberinde gelen risk faktörleri (örn. kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, zayıf oral hijyen) bulunan hastalarda, bisfosfonatlarla tedavi öncesinde uygun koruyucu diş hekimliği ile dental bir kontrol düşünülmelidir.

Bu hastalar tedavi süresince, invaziv dental prosedürlerden eğer mümkünse kaçınmalıdır. Bisfosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, dental ameliyat durumu kötüleştirebilir. Dental prosedürlere ihtiyaç duyan hastalar için bisfosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Tedaviyi yapan hekimin klinik kararı, tek tek yarar/risk değerlendirmesine dayanarak her hastanın tedavisine yol göstermelidir.

Kalp yetmezliği riski bulunan hastalarda aşırı hidratasyondan kaçınılmalıdır.

BONDKEM tabletler laktoz içerirler. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
BONDKEM tabletler gliserol içerirler. Bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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, BONDKEM tabletlerin absorbsiyonu ile etkileşebilirler. Bu nedenle, bu gibi ürünler (yiyecekler dahil) ilaç alındıktan en az yarım saat sonra alınmalıdırlar.

BONDKEM tabletler standart bir öğünün 2 saat sonrasında alındığında biyoyararlanım yaklaşık %75 oranında düşer. Bu nedenle, tabletler gece boyunca süren açlıktan sonra sabah aç karnına alınmalı (en az 6 saat) ve tabletler alındıktan sonra en az yarım saat bir şey yenilip içilmemelidir (bkz. bölüm 4.2).

İlaç-ilaç etkileşimleri

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

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

Sağlıklı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ranitidinin intravenöz uygulaması, muhtemelen azalan gastrik asidite sebebiyle, ibandronik asidin biyoyararlanımında %20 oranında artışa neden olmuştur. Ancak bu artış ibandronik asidin biyoyararlanımında normal değişkenlik sınırları içinde olduğundan, BONDKEM'in H_2-antagonistleri ya da gastrik pH'yı artıran diğer ilaçlarla beraber kullanımı sırasında doz ayarlaması yapılmasına gerek görülmemiştir.

İlaç dağılımına bağlı olarak, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmez. İbandronik asit sadece renal atılım ile elimine edilir ve biyotransformasyona uğramaz. Atılım yollarının, diğer etkin maddelerin atılımında rol aldığı bilinen asidik veya bazik transport sistemlerini içermediği gözlenir. Ayrıca, ibandronik asit majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez ve farelerdeki hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemez. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %87'dir, bu nedenle ibandronik asidin diğer etkin maddelerin yerini alma olasılığı düşüktür.

Bisfosfonatlar aminoglikozidlerle birlikte uygulandığında önlem alınması tavsiye edilir çünkü her iki ilaçta serum kalsiyum seviyelerini uzun süreli olarak düşürür.

Olası simultane hipomagnezemi varlığına karşı ayrıca dikkatli olunmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

İbandronik asidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Fareler üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BONDKEM 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.

BONDKEM emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BONDKEM'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İbandronatın güvenlilik profili, önerilen dozda ibandronatın oral uygulaması için onaylanmış endikasyonlarda yapılan kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. İki pivotal faz III çalışmadan (50 mg ibandronat uygulanan 286 hasta) toplu veri tabanında, ibandronat ile olası veya muhtemel ilişkili bir advers reaksiyon oluşan hastaların oranı % 24 olmuştur. Tedavi en sık olarak serum kalsiyumda normal aralığın altına bir azalma (hipokalsemi) ile ilişki göstermiş, 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 ibandronat uygulanmıştır) ve pazarlama sonrası deneyimlerde oluşan advers reaksiyonları listelemektedir

Tablo 1 İbandronatın Oral Uygulaması İçin Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥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
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Aşırı duyarlılık†, bronkospazm†, anjiyoödem†, anafilaktik reaksiyon/şok†*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalsemi**			
Sinir sistemi hastalıkları		Parestezi, disgüzi (tat alma bozukluğu)		
Göz hastalıkları			Oküler inflamasyon†**	Üveit, episklerit, sklerit
Gastrointestinal hastalıklar	Özofajit, karın ağrısı, dispepsi, bulantı	Kanama, duodenal ülser, gastrit, disfaji, ağız kuruluğu		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı		

Kas - iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları			Atipik subtrokanterik ve diyafizel femur kırıkları†	Çene osteonekrozu†**
Böbrek ve idrar hastalıkları		Azotemi (üremi)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, kırıklık, ağrı		
Araştırmalar		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 azalabilir.

Çene osteonekrozu

Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bildirimlerin büyük bölümü kanserli hastalara ilişkindir fakat bu tip vakalar ayrıca osteoporoz tedavisi alan hastalarda da bildirilmiştir. Çene osteonekrozu genellikle diş dökülmesi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomiyelit dahil) ile ilişkilidir. Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve yetersiz ağız hijyeni de risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Oküler inflamasyon

İbandronik asit kullanımıyla üveit, episklerit ve sklerit gibi oküler inflamasyonu olayları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bu olaylar ibandronik asit sonlandırılana kadar ortadan kalkmamıştır.

Anafilaktik reaksiyon/şok

İntravenöz ibandronik asit ile tedavi uygulanan hastalarda ölümcül olaylar dahil anafilaktik reaksiyon/şok vakaları bildirilmiştir.

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BONDKEM ile hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

BONDKEM doz aşımı tedavisi ile ilgili spesifik bir bilgi yoktur. Ancak oral doz aşımı, mide rahatsızlığı, mide ekşimesi, ösofajit, gastrit veya ülser gibi üst gastrointestinal advers olaylar ile sonuçlanabilir. Süt veya antiasidler BONDKEM'e bağlanması için verilmelidirler. Özofajiyal tahriş riski nedeniyle hasta kusturulmamalı ve tamamen dik konumda kalmalıdır.

Standart hemodiyaliz prosedürleri ibandronik asidin belirgin şekilde klerensiyle sonuçlanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bisfosfonatlar

ATC kodu: M05BA06

İbandronik asidin farmakodinamik etkisi, kemik rezorpsiyonunun inhibisyonudur. Deneysel *in-vivo* çalışmalarda ibandronik asit, gonadal fonksiyonun durması, retinoidler ve tümor ya da tümör kaynaklı ürünlerin sebep olduğu deneysel uyarımlı kemik hasarını engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik rezorpsiyonu inhibe edilmiştir, bu da tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütlesiyle sonuçlanmıştır.

Hayvan modelleri, ibandronik asidin osteoklastik etkinliğin son derecede güçlü bir inhibitörü olduğunu doğrulamaktadır. Gelişmekte olan sıçanlarda, tümörle ilgili osteoliz tedavisinin gerektirdiği dozun 500 katı olan dozlarda bile mineralizasyon bozulmamıştır.

Metastatik kemik hastalığının hayvan modellerinde ibandronik asit, yeni kemik metastazlarının gelişmesini önlemenin yanı sıra, insan meme kanseri hücreleri tarafından başlatılan henüz oluşmuş metastazların progresyonunu da baskılamıştır. Direkt anti tümör etki in vitro olarak ve immün sistemi baskılanmış sıçanlarda da gösterilmiştir. İntraossöz Walker tümör modelinde, ibandronik asit ile trabeküler bütünlüğün ve kortikal kemiğin dramatik rezorpsiyonu tamamen inhibe edilmektedir.

İbandronik asit ayrıca subkutan modelde, hiperkalsüriyi inhibe etmiştir. Bu etkiler direkt olarak osteoklast sayısındaki değişiklikler ve üriner kemik rezorpsiyonu belirteçleri ile korelasyon halindedir. MCF-7 fare modelinde osteosklerotik metastazların azalması ile de gösterildiği gibi, tüm modellerde tedavi ne kadar erken başlatılırsa tüm faydalı etkiler o kadar belirgin olmaktadır. Anti metastatik özellikler, kemik matriksinden salınan osteoklast kaynaklı tümör büyüme faktörlerinin azalması ile açıklanabilir. Yapılan in-vitro çalışmalarda kemik parçalarının ibandronik asit ile ön tedavisinin, tümör hücrelerinin bağlanması ve yayılması kadar invazyonlarını da inhibe ettiği görülmüştür. Tedavi edilmemiş kemik parçalarına tümör hücreleri ile birlikte eklendiğinde ibandronik asit, taksoidler gibi sitotoksik ajanlarla birlikte ilave etkinlik göstermiştir.

Metastatik kemik hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmalar, kemik rezorpsiyonunun markerleri

ile kendini gösteren kemik osteolizi üzerine doza bağlı bir inhibitör etkinin ve iskelet komplikasyonları üzerinde de doza bağlı bir etkinin olduğunu göstermektedir.

Etki Mekanizması

İbandronik asit, kemik dokusu üzerinde etkili olan ve spesifik olarak osteoklast etkinliğini inhibe eden, bisfosfonatların azot içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bisfosfonattır. Osteoklastların toplanmasını etkilemez. İbandronik asidin kemik dokusu üzerindeki seçici etkisi, bu bileşiğin kemiğin mineral matriksini temsil eden hidroksiapatit için olan yüksek afinitesine dayanmaktadır.

İbandronik asit, kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın kemik rezorpsiyonunu azaltır.

Malign hastalığa bağlı olarak gerçekleşen kemik rezorpsiyonu, uygun kemik oluşumu ile dengelenemeyen aşırı kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. İbandronik asit kemik rezorpsiyonunu azaltır, osteoklast aktivitesini selektif olarak inhibe eder ve böylece malign hastalığa bağlı olarak görülen iskelet komplikasyonlarını azaltır.

Klinik/Etkinlik çalışmaları

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

Meme kanserli ve radyolojik olarak kanıtlanmış kemik metastazı olan kadın hastalar, plasebo (277 hasta) veya 50 mg 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 düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle verilen herhangi bir 12 haftalık bir periyot içinde gerçekleşen birden fazla sayıdaki olaylar, tek bir olay olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmalardan elde edilen veriler, 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 Etkinlik sonuçları (Metastatik kemik hastalığı olan meme kanserli hastalar)

Tedavi	İskelet ile ilişkili olay oranı SMPR (hasta başına)		İskelet ile ilgili olaylar (SRE)	
	Plasebo ile karşılaştırıldığında oranda düşüş	p-değeri	Plasebo ile karşılaştırıldığında risk azalması (%)	p-değeri
İbandronik asit 50 mg film kaplı tablet	0.16	0.041	38	0.003

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

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 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_X (tip I kolajeninden salınan C-terminal telopeptid) belirgin bir azalma gözlenmiştir. Üriner CT_X'deki bu düşüş SMPR (Kendall–tau–b ($p<0.001$)) primer etkinlik sonlanım noktasıyla dikkate değer bir şekilde ilişkilidir. İkincil etkinlik sonuçları Tablo-3'de özetlenmiştir.

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

	Plasebo n = 277	İbandronik asit 50 mg n = 287	p değeri
Kemik ağrısı*	0.20	-0.10	p = 0.001
Analjezik kullanımı*	0.85	0.60	p = 0.019
Yaşam Kalitesi*	-26.8	-8.3	p = 0.032
WHO performans değeri*	0.54	0.33	p = 0.008
Üriner CT_X**	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 absorbsiyonu 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 absorbsiyon 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 BONDKEM tabletler alındığında biyoyararlanım yaklaşık olarak %75 azalır. Dolayısıyla tabletler 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 akümülasyon 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.

Irk:
Asyalılar ve beyaz ırk arasında ibandronik asidin dağılımında klinik olarak ilişkili interetnik farklılıklarla ilgili bir kanıta rastlanmamıştır. Afrika kökenli hastalarla ilgili çok az veri mevcuttur.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:
Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda, ibandronik aside maruziyet kreatinin klerensi (Kl_{KR}) ile ilişkilidir. Ciddi böbrek yetmezliği (Kl_{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 (Kl_{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 (Kl_{KR}≥50 ve <80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (Kl_{KR}≥30 ve <50 mL/dak) veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (Kl_{KR}<30 mL/dak) dozda ayarlama yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2)
Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz prosedüründe ibandronatın yaklaşık %37'si vücuttan temizlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ibandronik asidin farmakokinetiğine dair veri bulunmamaktadır. İbandronik asit metabolize olmadığı, fakat renal atılım ve kemiğe alım yolu ile temizlendiği için, karaciğerin ibandronik asidin klerensinde belirgin bir rolü bulunmamaktadır. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Terapötik konsantrasyonlarda ibandronik asidin proteine bağlanma oranı yaklaşık %87'di. Bu sebeple şiddetli karaciğer hastalığında gözlenen hipoproteineminin, serbest plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı artışlara yol açması mümkün değildir.

Pediatrik popülasyon:
18 yaşından küçük hastalarda, BONDKEM kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Çok değişkenli bir analizde yaşın, çalışılan farmakokinetik parametrelerin herhangi birinin bağımsız bir faktörü olduğu bulunmamıştır. Renal fonksiyon yaşla birlikte zayıfladığından, dikkate alınması gereken tek faktör budur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Karsinojenite
Karsinojenik potansiyele dair hiçbir belirti görülmemiştir.
Mutajenite
Genotoksisite testleri sonucunda ibandronik asidin genotoksik potansiyeli olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.
Üreme toksisitesi
Fertilite çalışmalarında, 1.2 mg/kg/gün i.v. ibandronik asit dişi sıçanlarda üreme yeteneğini bozacak etkiler göstermiş, 1.0-16.0 mg/kg/gün oral dozlarda ve 1.2 mg/kg/gün i.v. dozlarda da implantasyon bölgelerinin sayısında düşüşe neden olmuştur.
Teratojenite
Oral veya intravenöz olarak tedavi edilen sıçan ve tavşanlarda ibandronik asidin doğrudan fetal toksisitesi ya da teratojenik etkisine dair bir kanıt yoktur.
Diğer
İbandronik asidin, üreme toksisitesi çalışmalarında sıçanlarda görülen yan etkileri, bisfosfonatlar sınıfında beklenen yan etkilerdir. Bunlar F_1 yeni doğan sıçanlarda, implantasyon bölgelerinin sayısında düşüş, normal doğum güçlüğü (distosi), viseral varyasyonlarda artış (renal pelvis üreter sendromu) ve diş anormalliklerini içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon
Mikrokristal selüloz
Prejelatinize nişasta (Nişasta 1500)
Krospovidon
Kolloidal susuz silika
Kompritol 888 ATO (Gliserol dibehenat)

Opadry OY-LS-28908 (Beyaz II) şunlardan oluşmaktadır:
Hipromelloz 3 cP (E464)
Hipromelloz 15 cP (E464)
Laktoz monohidrat
Hipromelloz 50cP (E464)
Titanyum dioksit(E171)
Makrogol/PEG 4000

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
BONDKEM 50 mg film kaplı tablet, Alu/Alu blisterler içinde 28 ve 84 tabletlik ambalajlardadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cd.
34349 Esentepe-İSTANBUL
Tel: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI
238/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ