

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEMPRIBAN 3 mg/3 mL i.v. steril enjeksiyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul 3 mL'lik çözelti içinde 3 mg ibandronik aside eşdeğer miktarda 3,375 mg ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

Yardımcı madde:

Sodyum klorür	25, 80 mg
Sodyum asetat trihidrat	0, 603 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Renksiz, partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEMPRIBAN, kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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.

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

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

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)'ye eşit ya da daha az olan veya kreatinin klerensi (ölçülen veya tahmin edilen) 30 ml/dk'ya eşit ya da daha fazla olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

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 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde verilen SEMPRİBAN kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda SEMPRİBAN'ın güvenlik ve etkililiği araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- SEMPRİBAN ibandronata veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.
- 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde verilen SEMPRİBAN ile tedavi edilmeyen hipokalsemi bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Femurun atipik kırıkları**

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. 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. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir 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 cisim kırıkları geçirmiş olan hastalarda kontrolateral femur incelenmelidir. Bu kırıkların iyileşmesinde zayıflıklar da bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi bulunan hastalarda bireysel risk/yarar değerlendirmesine bağlı olarak bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

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

Hipokalsemi

Diğer intravenöz uygulanan bifosfonatlar gibi SEMPRIBAN da serum kalsiyum değerlerinde geçici düşümlere neden olabilir.

Hipokalsemi ve diğer kemik ve mineral metabolizma rahatsızlıkları SEMPRIBAN enjeksiyon tedavisine başlamadan önce etkili şekilde tedavi edilmelidir.

Bütün hastalar yeterli miktarda destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar.

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 3 ayda bir 3 mg intravenöz enjeksiyon şeklinde verilen SEMPRIBAN kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2.).

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

Uygulama yolu

Doku hasarına neden olabileceği için SEMPRIBAN'ı intra-arteriyal veya paravenöz uygulamamaya özel dikkat gösterilmelidir.

Çene osteonekrozu

Osteoporoz için SEMPRIBAN kullanan hastalarda pazarlama sonrası koşullarda çok seyrek olarak çene osteonekrozu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Eşzamanlı risk faktörleri bulunan hastalarda, SEMPRIBAN 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 potensiyeli (potensiyeli yüksek bileşikler için risk daha fazladır), uygulama şekli (parenteral uygulama için risk daha fazladır) ve kemik rezorpsiyonu tedavisinin kümülatif dozu
- Kansere, eşzamanlı hastalıklara (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara kullanımı
- Eşzamanlı tedaviler: kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyogenez inhibitörleri, baş ve boyun radyoterapisi
- Yetersiz oral hijyen, periodontal hastalık, sıkı oturmaya takma dişler, diş hastalığı öyküsü, diş çekilmesi gibi invaziv dental işlemler

Tüm hastalara SEMPRIBAN tedavisi süresince yeterli oral hijyen sağlamaları, rutin diş kontrolü yaptırmaları 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 SEMPRIBAN uygulamasına yakın yapılmamalıdır.

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

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.

Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği riski bulunan hastalarda aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

Anafilaktik şok

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

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

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

İbandronat insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyarmadığı görüldüğünden klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olası görünmemektedir. Ayrıca, plazma proteinlerine bağlanması terapötik konsantrasyonlarda düşüktür ve bu nedenle diğer ilaçlarla yer değiştirmesi beklenmez. İbandronat yalnızca renal atılıma uğrar ve herhangi bir biyotransformasyondan geçmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Gebelik döneminde güvenliliği ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SEMPRİBAN yalnızca menopoza dönemindeki kadınların kullanımı içindir ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İbandronatın 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. SEMPRIBAN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbandronatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalarda intravenöz uygulamayı takiben sütte düşük miktarda ibandronik asit varlığı görülmüştür. SEMPRIBAN 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, ibandronat'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İbandronat'ın 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.

Tablo 1'de advers reaksiyonlar belirtilmiştir.

İbandronat 2.5 mg'nin güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların %73'ü pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir. Günlük ibandronat 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) ibandronat için %19.8 ve plasebo için %17.9 olmuştur.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16550) her üç ayda bir 3 mg intravenöz ibandronat enjeksiyonu ile günlük 2,5 mg oral ibandronatın genel güvenliliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Advers etki görülen hastaların oranı her üç ayda bir 3 mg ibandronat enjeksiyonu için bir yıl ve iki yıl sonra sırasıyla %26 ile %28,6 iken, günlük 2,5 mg oral ibandronat için sırasıyla %20,4 ile %22,6 olmuştur. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu şiddet açısından hafif ile orta şiddette olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Tablo 1: Bir yıllık tedaviden sonra faz III osteoporoz çalışmasında (BM16550) ve faz III kırığa karşı çalışmada (MF 4411, üç yıllık çalışma) araştırmacının muhtemelen veya

olasılıkla çalışma ilacı ile bağlantılı olduğunu düşündüğü yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları ($>1/100$, $\leq 1/10$).

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.					
Sistem Sınıfı	Organ	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Astım alevlenmesi	Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Anafilaktik reaksiyon/şok*†
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı				
Göz hastalıkları				Göz inflamasyonu†*	
Vasküler hastalıklar			Flebit/tromboflebit		
Gastrointestinal hastalıklar	Özofajit, Gastrit, Gastroözofajiyal reflü, Dispepsi, Diyare, Abdominal ağrı, Bulantı, Konstipasyon				
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşınıtı			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 diafizeal femoral kırıklar†	Çene kemiği osteonekrozu *† Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Grip benzeri semptomlar*, yorgunluk		Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar, asteni		

*Daha fazla bilgi için alt kısımlara bakınız.
†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

Belli advers reaksiyonların tanımı

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

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

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 ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olaylar dahil olmak üzere anafilaktik reaksiyon/şok vakaları bildirilmiştir.

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İbandronat 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 özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar, bifosfonatlar

ATC kodu:M05BA06

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 kütlelerinde 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 erimesini engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen erimesi 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 oral ibandronik asit uygulamasının her ikisinde de, ibandronik asidin kırık azaltıcı etkililik gösterdiği, klinik çalışma (MF 4411) ile doğrulanmıştır.

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

İbandronat intravenöz enjeksiyon serum tip I kollajenin çapraz 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 ibandronat 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Postmenopozal osteoporoz tedavisi

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. Bu çalışmada, ibandronik asit oral olarak günlük 2.5 mg ve deneysel bir rejim olarak aralıklı 20 mg (her 3 aylık siklus boyunca 12 doz boyunca her iki günde bir 20 mg, 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) dozunda değerlendirilmiştir. İbandronik asit sabah günün ilk yiyecek veya içeceğinden 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 (L1 - L4) menopoz öncesi ortalamasının (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 uygulananibandronik asit, 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 bifosfonatlarla 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 düşüğe ulaşmıştır. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerinin sırasıyla %50 ve %78 oranlarındaki klinik olarak anlamlı düşüşü ibandronik asit 2.5 mg tablet ve aralıklı 20 mg ile tedaviye başlanmasından bir ay sonra görülmüştür. Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerindeki düşüş tedaviye başladıktan 7 gün sonra belirgin olmuştur.

İbandronat 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 ibandronat 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 ibandronat 2.5 mg (N=377)	Üç ayda bir ibandronat 3 mg enjeksiyon (N=365)	Günlük ibandronat 2.5 mg (N=334)	Üç ayda bir ibandronat 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 ibandronik asit 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 5.5 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 ibandronik asit 3 mg intravenöz enjeksiyonun, kırılmaları önlemede en az günlük olarak oral yoldan uygulanan ibandronik asit 2.5 mg kadar etkin olması beklenmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İbandronatın etki yeri kemikte olduğu için, 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:

Geçerli değildir.

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 %85-87 olarak belirlenmiştir ve bu nedenle ilaç-ilâç etkileşim potansiyeli düşüktür.

Biyotransformasyon:

Hayvanlarda veya insanlarda ibandronatın metabolize olduğuna dair bir bulgu yoktur. İbandronat insan P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 izozimlerini in vitro olarak inhibe etmez.

Eliminasyon:

Intravenöz uygulamayı takiben ibandronatın emilen kısmı kemik absorpsiyonu ile dolaşımdan uzaklaştırılır (%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. Erken plazma düzeyleri intravenöz veya oral uygulamanın 3 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İbandronatın 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:

İbandronatın 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 ibandronatın 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 ibandronatın 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, ibandronat ciddi böbrek yetmezliğinde önerilmez. 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:

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 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:

İbandronatın metabolize olmadığı bilindiğinden, yaşlı hastalarla genç hastalar arasında ibandronat eliminasyonundaki tek farklılığın renal fonksiyonlarda yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle olması beklenmektedir (bkz. bölüm 5.2.). Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda ibandronik asidin güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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.

Üreme toksisitesi

3 aylık doz rejimini 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 kayıplarına neden. 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 ureter sendromu) olaylarını içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Glasiyal asetik asit
Sodyum asetat trihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

SEMPRIBAN kalsiyum içeren solüsyonlar veya intravenöz yolla uygulanan diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklama yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz cam ampul enjeksiyonluk 3 ml çözelti içermektedir.
Ambalaj boyutu: 1 Ampul

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

SEMPRIBAN enjeksiyonu tek kullanım içindir. Yalnızca partikül içermeyen, berrak çözelti içeren ampuller kullanılmalıdır.

İntravenöz kullanım konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

SEMPRIBAN intravenöz infüzyon yoluyla uygulanacaksa, yalnızca izotonik salin veya %5 dekstroz solüsyonu ile uygulanmalıdır.

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

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
193 Apt. No: 193/14
Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

21.07.2010-226/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ