

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

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 postmenapozal kadınlarda kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;
Tavsiye edilen doz her üç ayda bir 15-30 saniyelik intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanan 3 mg'dır.
Hastalar destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar.
Bir dozun atlanması durumunda uygun olan ilk durumda enjeksiyon uygulanmalıdır.
Daha sonraki enjeksiyonlar, son enjeksiyon gününden itibaren 3'er ay arayla olacak şekilde programlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

Serum kreatinini ≤ 200 mol/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 mol/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 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda SEMPRIBAN'ın güvenlik ve etkinliği araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

Diğer intravenöz uygulanan bisfosfonatlar 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 için yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Hastalar destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar.

Serum kreatini $200 >$ mol/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 5.2.).

Tedavi sırasında, böbrek üzerine potansiyel yan etkiye sahip ilaç tedavisi görenler veya hastalığı bulunanlar tıbbi açıdan düzenli olarak kontrol edilmelidir. **Doku hasarına neden olabileceği için SEMPRIBAN'ı intra-arteriyal veya paravenöz uygulamamaya özel dikkat gösterilmelidir.**

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 bisfosfonatlarla tedavi gören hastalarda raporlanmıştır ancak bazıları oral tedavi gören hastalarda da görülmüştür.

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

Bu tıbbi ürün her 3 ml'sinde 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

İlaç-İlaç Etkileşimleri

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

Postmenopozal kadınlarda yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları tamoksifen ya da hormon replasman tedavisi (östrojen) ile etkileşim potansiyelinin olmadığını kanıtlamıştır.

Multipl miyeloma hastalarında intravenöz ibandronat melfalan/prednisolon ile birlikte uygulandığında etkileşim görülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Emniyeti ve etkililiği gösterilmediğinden gebelerde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

3 aylık doz rejimine özel çalışmalar yapılmamıştır. İbandronat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

SEMPRIBAN gebelik ve emzirme dönemi boyunca kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hamile kadınlarda ibandronat ile edinilmiş klinik deneyim yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya fetal gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Günlük intravenöz doz rejimiyle tedavi edilen sıçanlarda ve tavşanlarda ibandronik asidin direkt bir fetal toksik veya teratojenik etkisi olduğu yönünde bir kanıt yoktur. Vücut ağırlığı artışı sıçanlarda 1. jenerasyon yavrularda azalmıştır.

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. İbandronat'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisite çalışmalarında ibandronik asidin sıçanlardaki vücut ağırlığı artışının azalması dışında diğer advers etkileri, bir sınıf olarak bisfosfonatlarda gözlenenlerdir. Bunlar implantasyon bölgelerinin sayısındaki düşüş, doğal doğumun engellenmesi (distosi) ve visseral varyasyonlardaki artıştır (renal pelvis üreter sendromu).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Postmenopozal osteoporoz tedavisi

2.5 mg günlük oral doz: Günlük 2.5 mg ibandronik asidin güvenilirliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların %73'ü pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir. Günlük 2.5 mg ibandronik asidin genel güvenilirlik 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) SEMPRIBAN için %19.8 ve plasebo için %17.9 olmuştur.

Üç ayda bir 3 mg intravenöz doz

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16550) her üç ayda bir 3 mg intravenöz ibandronik asit enjeksiyonu ile günlük 2.5 mg oral ibandronik asidin genel güvenilirliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Advers etki görülen hastaların oranı her üç ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu için bir yıl ve iki yıl sonra sırasıyla % 26 ile % 28.6 iken, günlük 2,5 mg oral ibandronik asit 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.

En sık rapor edilen advers reaksiyon grip benzeri rahatsızlık olmuştur.

Tablo 1 ve Tablo 2’de, pivotal faz III çalışma BM 16550’da sırasıyla bir ve iki yıllık tedavilerden sonra, üç ayda bir 3 mg ibandronik asit veya intravenöz plasebo enjeksiyonu artı günlük oral 2.5 mg ibandronik asit ile tedavi edilen hastaların %1’inden fazlasında rapor edilen olası veya muhtemel, çalışma tıbbi ürününe bağlı advers etkiler listelenmektedir. İbandronik asit 3 mg enjeksiyon ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen advers etkilerde görülme sıklığı, oral olarak tedavi edilen hastalar ile eşit yada daha az olanlar dahil edilmemiştir. Tablo 1 ve 2 aynı zamanda anti-kırık çalışmasında (MF4411) günlük 2.5 mg ibandronik asit ile 3 sene tedavi edilen hastalardaki advers ilaç reaksiyonlarını da göstermektedir. Her iki çalışma için, çalışma MF 4411’da plasebo alan hastalara kıyasla ibandronik asit ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir insidans ile meydana gelen advers ilaç reaksiyonları listelenmiştir. Her sıklık gruplaması içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

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, ≤1/10)

Sistem Organ Sınıfı/Advers ilaç reaksiyonu	Bir yıllık çalışma (BM 16550)		Üç yıllık çalışma (MF 4411)	
	SEMPRIBAN intravenöz enjeksiyon 3 ayda bir 3 mg (N=469) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)	Plasebo enjeksiyon + günlük oral SEMPRIBAN 2.5 mg (N=465) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)	Günlük oral SEMPRIBAN 2.5 mg (N=977) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)	Plasebo (N=975) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)
Gastrointestinal hastalıklar				
Gastrit	5 (1.1)	4 (0.9)	7 (0.7)	5 (0.5)
Diyare	5 (1.1)	2 (0.4)	14 (1.4)	10 (1.0)
Karın ağrısı	13 (2.8)	15 (3.2)	21 (2.1)	28 (2.9)
Hazımsızlık	12 (2.6)	18 (3.9)	40 (4.1)	26 (2.7)
Bulantı	8 (1.7)	12 (2.6)	18 (1.8)	22 (2.3)
Konstipasyon	5 (1.1)	7 (1.5)	3 (0.3)	9 (0.9)
Kas-İskelet Bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				
Kas-kemik ağrısı	5 (1.1)	2 (0.4)	-	-
Artralji	11 (2.3)	4 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
Miyalji	8 (1.7)	4 (0.9)	18 (1.8)	8 (0.8)
Genel Sistem Bozuklukları				
Grip-benzeri hastalık*	22 (4.7)	4 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
Halsizlik	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
Sinir Sistemi Hastalıkları				
Baş ağrısı	5 (1.1)	3 (0.6)	8 (0.8)	6 (0.6)
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları				
Döküntü	4 (0.9)	3 (0.6)	12 (1.2)	7 (0.7)

MedDRA versiyon 7.0

* 3 ayda bir intravenöz SEMPRIBAN 3 mg alan hastalarda geçici, gribe benzer semptomlar, tipik olarak ilk dozla bağlantılı olarak, rapor edilmiştir. Gribe benzer hastalıklar, miyalji, artralji, ateş,

üşüme, bitkinlik, bulantı, iştah kaybı veya kemik ağrısını kapsayan akut faz reaksiyonu veya semptomları olarak rapor edilir. Bu semptomlar genel olarak kısa süreli, hafif veya orta şiddette olmuş ve ek önlemler almaya gerek kalmadan, tedavinin devamı sırasında ortadan kalkmıştır.

Tablo 2: İki yıllık tedaviden sonra faz III osteoporoz çalışmasında (BM16550 (kümülatif veri) ve faz III kırığa karşı çalışmada (MF 4411, üç yıllık çalışma) araştırmacının muhtemelen veya olasılıkla çalışma ilacı ile bağlantılı olduğunu düşündüğü sık görülen advers ilaç reaksiyonları (>1/100, ≤1/10)

Sistem Organ Sınıfı/Advers ilaç reaksiyonu	İki yıllık çalışma (BM 16550)		Üç yıllık çalışma (MF 4411)	
	SEMPRIBAN intravenöz enjeksiyon 3 ayda bir 3 mg (N=469) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)	Plasebo enjeksiyon + günlük oral SEMPRIBAN 2.5 mg (N=465) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)	Günlük oral SEMPRIBAN 2.5 mg (N=977) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)	Plasebo (N=975) Advers ilaç reaksiyonu No. (%)
Gastrointestinal hastalıklar				
Gastrit	6 (1.3)	4 (0.9)	7 (0.7)	5 (0.5)
Diyare	5 (1.1)	3 (0.6)	14 (1.4)	10 (1.0)
Karın ağrısı	17 (3.6)	21 (4.5)	21 (2.1)	28 (2.9)
Hazımsızlık	14 (3.0)	19 (4.1)	40 (4.1)	26 (2.7)
Bulantı	8 (1.7)	13 (2.8)	18 (1.8)	22 (2.3)
Konstipasyon	5 (1.1)	7 (1.5)	3 (0.3)	9 (0.9)
Kas-İskelet Bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				
Kas-kemik ağrısı	5 (1.1)	2 (0.4)	-	-
Artralji	13 (2.8)	4 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
Miyalji	8 (1.7)	4 (0.9)	18 (1.8)	8 (0.8)
Sırt ağrısı	5 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
Genel Sistem Bozuklukları				
Grip-benzeri hastalık*	21 (4.5)	4 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
Halsizlik	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
Sinir Sistemi Hastalıkları				
Baş ağrısı	6 (1.3)	3 (0.6)	8 (0.8)	6 (0.6)
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları				
Döküntü	4 (0.9)	4 (0.9)	12 (1.2)	7 (0.7)

MedDRA version 8.0

* 3 ayda bir intravenöz SEMPRIBAN 3 mg alan hastalarda geçici, gribe benzer semptomlar, tipik olarak ilk dozla bağlantılı olarak, rapor edilmiştir. Gribe benzer hastalıklar, miyalji, artralji, ateş,

üşüme, bitkinlik, bulantı, iştah kaybı veya kemik ağrısını kapsayan akut faz reaksiyonu veya semptomları olarak rapor edilir. Bu semptomlar genel olarak kısa süreli, hafif veya orta şiddette olmuş ve ek önlemler almaya gerek kalmadan, tedavinin devamı sırasında ortadan kalkmıştır.

Çalışma BM16650'de \leq %1 sıklıkla meydana gelen ve araştırmacının muhtemelen veya olasılıkla çalışma ilacı ile ilgili olduğunu düşündüğü advers ilaç reaksiyonları:

Her sıklık gruplaması içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Yaygın olmayan (>1/1,000 ve <1/100)

Kas-iskelet bozuklukları:

Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Asteni
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Damar bozuklukları:

Flebit/tromboflebit

Seyrek (>1/10,000 ve <1/1,000)

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları:

Anjiyoödem, yüz ödemi, ürtiker

Laboratuvar Anormallikleri

3 ayda bir i.v. olarak verilen ibandronik asit 3 mg'nin hepatik veya renal işlev bozukluğu, hematolojik sistem bozukluğu, hipokalsemi veya hipofosfatemiye işaret eden laboratuvar anormalliklerini indüklediğine dair herhangi bir kanıt yoktur.

Pazarlama Sonrası Deneyim

İskelet-kas ve bağ dokusu bozuklukları:

İbandronik asitle tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4.).

Göz bozuklukları

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İbandronik asit 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: Bisfosfonatlar, ATC kodu:M05BA06

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 potansi ve terapötik alanı doz ayarlamalarında daha esnek olabilmeye ve nispeten düşük dozlarda ve uzun ilaçsız dönemleri olan aralıklı tedavi uygulanmasına imkân sağlamaktadır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda günlük ve aralıklı (uzamış dozsuz aralıklarla) uzun dönem ilaç uygulaması, toksik seviyeler dâhil 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 etkilik 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. İbandronik asit 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 ibandronik asit 2.5 mg ve her üç haftada 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.

Etki Mekanizması

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Postmenopozal osteoporoz tedavisi

Günlük ibandronik asit 2.5 mg

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, SEMPRIBAN oral olarak günlük 2.5 mg ve deneysel bir rejim olarak aralıklı 20 mg (her 3 aylık sıklık boyunca 12 doz boyunca her iki günde bir 20 mg, 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) dozunda değerlendirilmiştir. SEMPRIBAN 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 uygulanan ibandronik 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 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 ibandronik asit 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.

İbandronik asit 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 ibandronik asit 3 mg intravenöz enjeksiyonun en az günlük uygulanan oral ibandronik asit 2.5 mg 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 3). 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 3). Table 3: Çalışma BM16550'de bir yıllık (primer analiz) ve iki yıllık (uygun protokol popülasyonu) tedaviden sonra başlangıca göre lomber omurga, total kalça, femoral boyun and trokanterde ortalama bağıl değişiklik

	Bir yıllık çalışma BM 16550 verileri		İki yıllık çalışma BM 16550 verileri	
Başlangıca göre ortalama bağıl değişiklik % [95% CI]	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (N=377)	Üç ayda bir ibandronik asit 3 mg enjeksiyon (N=365)	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (N=334)	Üç ayda bir ibandronik asit 3 mg enjeksiyon (N=334)
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'den 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. İbandronatın plazma konsantrasyonları, 0.5 mg ila 6 mg arası yapılan intravenöz uygulama sonucu, doza bağlı olarak artar.

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 olarak belirlenmiştir ve bu nedenle ilaç-ilaç 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:

İntravenöz 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.

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) 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, ibandronik asit 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 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 'nın güvenlik ve etkinliği 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Glasiyal asetik asit
Sodyum asetat trihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Enjeksiyonluk SEMPRIBAN, kalsiyum içeren çözeltiler veya intravenöz olarak uygulanan diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 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.

Intravenöz kullanım konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

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

Kullanılmayan enjeksiyonluk çözelti, şırınga ve iğne lokal gereksinimlere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 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