

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 3 ml

Sodyum ibandronat monohidrat 3,375 mg (3 mg ibandronik asit)

Yardımcı madde:

Sodyum klorür 25,80 mg

Sodyum asetat trihidrat 0,603 mg

Yardımcı Maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz, partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kırık riski yüksek olan postmenopozal yerleşmiş osteoporozda vertebra kırık riskinin azaltılması amacı ile kullanılır. (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Üç haftada bir 15 ila 30 saniye boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanmak üzere tavsiye edilen ibandronik asit dozu 3 mg'dır.

Hastaların kalsiyum ve vitamin D katkısı alması gereklidir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

Eğer bir doz atlanmışsa, hatırlandığında olabildiğince kısa süre içinde verilmelidir. Bunun ardından, enjeksiyonlar yapılan son enjeksiyonun tarihinden itibaren 3 ay sonra yapılmak üzere programlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Serum kreatinin düzeyi 200 µmol/L (2.3 mg/dL) veya daha düşük veya kreatinin klerensi 30 mL/dak. veya daha yüksek (ölçülmüş veya tahmini) olan hafif veya orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekmez.

Serum kreatinin düzeyi 200 µmol/L (2.3 mg/dL) üzerinde veya kreatinin klerensi 30 mL/dak. veya daha düşük (ölçülmüş veya tahmini) olan hastalarda SEMPRIBAN enjeksiyon üzerine sınırlı klinik veri bulunduğundan, bu hasta grubunda SEMPRIBAN enjeksiyonu yapılması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği :

Doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda SEMPRIBAN kullanımına gerek duyulmadığından, SEMPRIBAN pediyatrik popülasyon üzerinde incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir.(bkz. bölüm 5.2).

Uygulama şekli:

İntravenöz kullanım içindir.

İntravenöz kullanım yolunu sıkı şekilde takip etmek gereklidir (bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hipokalsemi (bkz. bölüm 4.4)
- İbandronik asit veya herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uygulamada başarısızlık

İntravenöz kullanım yolunu sıkı şekilde takip etmek gereklidir. SEMPRIBAN enjeksiyonunun arter içi veya paravenöz olarak uygulanması doku zararına yol açabileceğinden, bu uygulamayı yapmaktan kaçınmak için dikkat edilmelidir.

Hipokalsemi

SEMPRIBAN diğer bifosfanatlarda olduğu gibi intravenöz olarak uygulandığında, serum kalsiyum değerlerinde geçici bir azalmaya yol açabilir.

Hipokalsemi varlığı SEMPRIBAN enjeksiyon tedavisine başlanmadan önce doğrulanmalıdır ve tedavi edilmelidir. Diğer kemik ve metabolizma bozuklukları da SEMPRIBAN enjeksiyon tedavisine başlanmadan önce etkili şekilde tedavi edilmelidir.

Tüm hastalar yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi almalıdır.

Böbrek yetmezliği

Eşlik eden hastalığı olan veya böbrek üzerinde istenmeyen etki göstermesi potansiyeli bulunan tıbbi ürünleri kullanan hastaların tedavi boyunca iyi klinik uygulamalar doğrultusunda düzenli olarak incelenmesi gerekir.

Klinik deneyimin kısıtlı olmasından ötürü, SEMPRIBAN enjeksiyonunun, serum kreatinin düzeyi 200 µmol/L (2.3 mg/dL) üzerinde veya kreatinin klerensi 30 mL/dak.'nın altında olan hastalarda önerilmez (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 5.2). Kemik ve mineral metabolizmasındaki diğer bozukluklar da SEMPRIBAN enjeksiyon tedavisine başlamadan önce etkili olarak tedavi edilmelidir.

Çene osteonekrozu

Genellikle diş çekilmesi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit içeren) ile ilişkili olan çene osteonekrozu, birincil olarak intravenöz bifosfanatlar dahil olmak üzere tedavi rejimleri alan kanserli hastalarda bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroidler de almaktadır. Çene osteonekrozu, oral bifosfanat almakta olan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Eşlik eden risk faktörleri bulunan (Ör: kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, oral hijyenin düşük olması) hastalarda bifosfanatlar ile tedavi öncesinde uygun önleyici dişçilik ile, diş muayenesinin yapılması düşünülmelidir.

Tedavi sırasında, bu hastaların mümkün olduğunca invazif dental prosedürlerden kaçınmaları gereklidir. Bifosfanat terapisi sırasında çene osteonekrozu geliştiren hastalarda diş ameliyatı, durumu kötüleştirebilir. Diş prosedürleri yapılması gerekli olan hastalarda, bifosfanat terapisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini düşürüp düşürmediğine dair veri bulunmamaktadır. Tedaviyi yürüten hekimin klinik görüşü, bireysel fayda/risk değerlendirmesine dayalı olarak tedavi planını yönlendirmelidir. Tedavinin başlangıcını takip eden gün, ay veya yıllarda şiddetli kas ve iskelet ağrıları rapor edilmiştir. Eğer ciddi semptomlar görülürse bifosfonat tedavisinin sonlandırılması düşünülebilir.

Bifosfonat tedavisi sırasında nadiren şiddetli (bazen zayıflatan) kemik, eklem ve/veya kas ağrısı rapor edilmiştir. Ağrının başlangıcı bir gün ila birkaç ay arasında değişebilir. Tedaviye son verilmesini takiben genellikle semptomlar ortadan kalkar. Bazı hastalar aynı ilaç veya diğer bir bifosfonat ile tekrar tedavi gördüklerinde ağrı nüksedebildiğinden, diğer bifosfonatlarla tedavileri sırasında bu semptomları deneyimlemiş olan hastalara vermekten kaçınınız

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İbandronik asit önemli insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini tetiklemediği gösterildiğinden, metabolik etkileşimlerin gözlenmesi muhtemel görülmemektedir. Buna ilaveten, plazma protein bağlanması yaklaşık %85-87'dir (terapötik ibandronik asit konsantrasyonlarında *in vitro* olarak belirlenmiş) ve böylelikle yer değiştirme sebebiyle diğer tıbbi ürünlerle olası etkileşim gösterme potansiyeli düşüktür. İbandronik asit sadece renal itrah ile elimine edilir ve biyotransformasyona uğramaz. Salęılama yolunun diğer aktif maddelerin atılımında yer alan bilinen asidik veya bazik transport sistemlerini içermediği görülmüştür.

Aminoglikozitler uzun süreli uygulamalarda serum kalsiyum seviyesini azaltabilir, birlikte kullanımında aditif hipokalsemik etki oluşabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, bifosfonat türevlerinin gastrointestinal advers/toksik (GI ülserlerin insidansında artış) etkilerini artırabilir. Bifosfonat türevleri, fosfonat suplemanlarının hipokalsemik etkisini artırabilir.

Osteoporoz riskini artırabileceğinden etanolden kaçınılmalıdır.

İbandronik asitin oral kullanımında yemeklerle birlikte alındığında absorpsiyonu azaltabilir. Yemeklerle birlikte alındığında oral biyoyararlanım %90'a kadar azalır.

Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarla yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları veya hormon replasman tedavisiyle (strojen) potansiyel etkileşim olmadığını göstermiştir.

Multipl miyelom hastalarında melfalan/prednizolon ile birlikte uygulandığında etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yrtlmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yrtlmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik dönemi

İbandronik asit'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda üremeye ilişkin toksisite gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel riski bilinmemektedir. SEMPRIBAN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbandronik asidin insan sütüne karışıp karışmadığı bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalarda, ibandronik asidin intravenöz olarak uygulanmasının ardından sütte düşük düzeylerde ibandronik asit varlığı gözlenmiştir. SEMPRIBAN emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlarda üreme yeteneği ile ilişkili çalışmalar yapılmıştır fakat bu çalışmaların insanlar üzerindeki etkisi ile bağlantısı bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma yetilerine etkileri ile ilgili bir çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Günde bir defa 2,5 mg ibandronik asit ile oral tedavinin güvenilirliği, 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir, bu hastaların %73'ü pivot üç yıllık tedavi çalışmasından gelmiştir (MF 4411). Bu çalışmaların hepsinde günde bir defa alınan 2,5 mg ibandronik asidin güvenlik profilinin plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir. Pivot tedavi çalışmasında (MF 4411) advers etki gözlenen; örneğin çalışma ilacı ile ilişkinin bulunması olası veya muhtemel bir advers olay, hastaların oranı ibandronik asit için %19,8 ve plasebo için

%17,9'dur.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlardaki pivot iki yıllık çalışmada (BM16550), 3 mg ibandronik asidin 3 ayda bir intravenöz enjeksiyonunun ve günde bir 2,5 mg oral ibandronik asidin genel güvenliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Advers reaksiyon yaşayan hastaların toplam oranı, 3 ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu için %26,0 ve %28,6, sırasıyla bir yıl ve iki yıl sonrasında ise günde bir 2,5 mg oral ibandronik asit için %20,4 ve %22,6'dır. İstenmeyen etkilerin büyük bir bölümü hafif ila orta şiddettedir. Advers reaksiyon vakalarının çoğu genellikle tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez.

En sık rapor edilen yan etkiler influenza benzeri hastalıklardır.

Araştırmacılar tarafından ibandronik asitle nedensel olarak ilişkisi olduğu düşünülen yan etkiler aşağıda organ sınıfı ve sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklık tanımlaması: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Flebit/tromboflebit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrit, dispepsi, ishal, abdominal ağrı, bulantı, kabızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Anjiyo ödem, yüzde şişkinlik/ödem, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, iskelet-kas ağrısı, sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfluenza benzeri hastalık*, bitkinlik

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, asteni

MedDRA versiyon 8,0

* Genelde ilk doz ile ilişkili olarak 3 ayda bir 3 mg intravenöz ibandronik asit enjeksiyonu alan hastalarda geçici grip benzeri semptomlar bildirilmiştir.

Grip benzeri reaksiyonlar arasında, miyalji, artralji, ateş, üşüme, bitkinlik, bulantı, iştah kaybı ve kemik ağrısı gibi akut faz reaksiyonu veya semptomlar olarak bildirilen olaylar bulunmaktadır. Bu semptomlar genellikle kısa sürelidir, hafif ila orta şiddettedir ve tedavi edici önlemler alınmasına gerek kalmadan tedaviye devam edildiği sürede ortadan kalkmaktadır.

Laboratuvar test bulguları

Günde bir defa oral 2,5 mg (MF 4411) ibandronik asit ile yapılan üç yıllık pivot çalışmada, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğuna, hematolojik sistem hasarına, hipokalsemi veya hipofosfatemiyeye işaret eden laboratuvar anomalileri açısından plaseboya kıyasla bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, 3 ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu uygulanan pivot çalışmada gruplar arasında fark gözlenmemiştir (BM 16550).

Pazarlama Sonrası Deneyim

Bifosfanat tedavisi almakta olan hastalarda çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu bildirimlerin çoğu kanser hastalarından gelmiştir, ancak osteoporoz tedavisi gören bazı hastalarda da bu tür vakalar bildirilmiştir. Çene osteonekrozu genellikle diş çekilmesi ve/veya lokal enfeksiyon (osteomyelit dahil olmak üzere) ile ilişkilidir. Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve oral hijyenin düşük olması risk faktörleri arasında kabul edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İbandronik asit ile doz aşımının tedavisi üzerine spesifik bilgi bulunmamaktadır.

Bu bileşen sınıfı ile edilmiş bilgiye dayanarak, intravenöz dozaj hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemiye yol açabilir. Serum kalsiyum, fosfor ve magnezyum seviyelerindeki klinik olarak anlamlı düşüşler, sırasıyla kalsiyum glukonat, potasyum ya da sodyum fosfat ve magnezyum sülfatın intravenöz uygulamaları ile düzeltilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bisfosfonatlar

ATC-Kodu: M05B A06

Etki mekanizması

İbandronik asit, bifosfonatların nitrojen içeren grubuna dahil olan çok güçlü bir bifosfanattır, kemik dokusu üzerinde seçici etki yapar ve kemik oluşumunu doğrudan etkilemeksizin spesifik olarak osteoklast aktivitesini inhibe eder. Osteoklast alımını engellemez. İbandronik asit, postmenopozal kadınlarda artan kemik döngüsünün premenopozal düzeylere azalması ile kemik kütlesinde kademeli olarak artan net kazanımlara ve kırık insidansında düşüşe yol açmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

İbandronik asidin farmakodinamik etkisi kemik rezorpsiyonunun inhibisyonudur. *In vivo* olarak, ibandronik asit gonad işlevlerinin durdurulması, retinoidler, tümörler veya tümör ekstreleri ile deneysel olarak başlatılan kemik yıkımını önler. Genç (hızlı gelişen) sıçanlardaki endojen kemik rezorpsiyonu da inhibe edilmiştir, bu da tedavi görmeyen hayvanlara kıyasla normal kemik kütlesinde artışa sebep yol açmıştır.

Hayvan modelleri ibandronik asidin osteoklastik aktiviteye karşı çok güçlü bir inhibitör olduğunu doğrulamaktadır. Büyüyen sıçanlarda, tümörle ilgili osteoliz tedavisinde gerekenden 5.000 kat fazla doz verildiğinde dahi bir mineralleşme eksikliğine rastlanmamıştır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda hem günlük hem de aralıklı (uzatılmış dozsuz aralıklar ile) uzun süreli uygulama normal kalitede yeni kemik oluşumu ve toksik dozlarda bile mekanik kuvvetin korunması veya artışına yol açmıştır. İnsanlarda, ibandronik asitle hem günlük hem de 9-10 hafta boyunca dozsuz aralıklı uygulamanın etkinliği klinik çalışmada (MF 4411) doğrulanmıştır, bu çalışmada ibandronik asit kırık karşıtı etkinlik göstermiştir.

Hayvan modellerinde, ibandronik asit kemik kolajen bozunmasının (deoksipiridinolin ve tip I kolajen çapraz bağlı N-telopeptidleri (NTX)) üriner biyokimyasal belirteçlerinin baskılanması da dâhil olmak üzere kemik resorpsiyonunun doza bağlı inhibisyonuna işaret eden biyokimyasal değişikliklere yol açmıştır.

İbandronik asidin hem günlük hem de aralıklı (3 ayda bir 9-10 haftalık dozsuz aralık) oral dozları ve ayrıca intravenöz dozları, postmenopozal kadınlarda kemik resorpsiyonunun inhibisyonuna işaret eden biyokimyasal değişimlere yol açmıştır.

3 mg intravenöz ibandronik asit enjeksiyonu, tedavinin başlangıcından itibaren 3-7 gün içinde Tip I kolajenin alfa zincirindeki serum C-telopeptidi (CTX) düzeylerinde düşüğe yol açmış ve 3 ay içinde osteokalsin düzeylerini azaltmıştır.

Tedavinin bırakılmasını takiben, postmenopozal osteoporoz ile ilişkili tedavi öncesinde kemik resorpsiyonundaki patolojik artışlarda geriye dönüş gözlenmiştir.

Postmenopozal kadınlarda 2,5 mg günlük oral ve üç ayda bir 1 mg'a kadar aralıklı dozlar ile intravenöz ibandronik asit tedavisi sonrasında iki ve üç yıllık tedavi sonrasında kemik biyopsilerinin histolojik analizi ile normal kemik kalitesi gözlenmiş ve mineralizasyon hasarına işaret eden bir bulgu elde edilmemiştir. Kemik döngüsünde beklenen bir düşüş, normal kemik kalitesi ve mineralizasyonda hasar olmayışı, 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu ile 2 yıllık tedavi sonrasında da gözlenmiştir.

Klinik etkinlik

Düşük BMD, daha önceden kırık deneyimi, ailede kırık öyküsü, yüksek kemik döngüsü ve düşük

vücut kütle endeksi gibi bağımsız risk faktörleri, osteoporotik kırık riski artmış kadınları belirlemek için göz önünde bulundurulmalıdır.

3 ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu

Kemik mineral yoğunluğu (BMD)

Üç ayda bir uygulanan 3 mg ibandronik asit enjeksiyonunun en az günde bir defa 2,5 mg oral ibandronik asit uygulaması kadar etkili olduğu osteoporozlu (lumbar omurga BMD T-skoru başlangıç düzeyinde -2,5 SD altında) postmenopozal kadınlarda (55-80 yaş arasında 1386 kadın) 2-yıllık, randomize, çift kör, çok merkezli, önemli çalışmada (BM 16550) gösterilmiştir. Bu, birinci yılda birincil analizde ve iki yıllık son noktada doğrulama analizi ile gösterilmiştir (Tablo 3).

BM 16550 çalışmasında birinci yılda, verilerin birincil analizi ve 2 yılda doğrulama analizinde, lumbar omurga, tüm kalça, femoral boyun ve trokanterde BMD'deki ortalama artışlar cinsinden 3 ayda bir 3 mg doz rejiminin 2,5 mg oral doz rejimine kıyasla daha az önemli olmadığı gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1: BM 16550 çalışmasında bir yıl (birincil analiz) ve iki yıllık tedavi (Protokol Popülasyonu başına) boyunca lumbar omurga, tüm kalça, femoral boyun ve trokanterde BMD’inde başlangıç düzeyine kıyasla ortalama bağıl değişiklik.

	BM 16550 çalışmasından gelen bir yıllık veriler		BM 16550 çalışmasından gelen iki yıllık veriler	
Başlangıç yüzdesine göre ortalama bağıl değişim [%95 GA]	ibandronik asit günlük 2,5 mg (N=377)	3 ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu (N=365)	ibandronik asit günlük 2,5 mg (N=334)	3 ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonu (N=334)
Lumbar omurga L2-L4 BMD	3.8 [3.4, 4.2]	4.8 [4.5, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	6.3 [5.7, 6.8]
Tüm kalça BMD	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 BMD	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 BMD	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.2, 4.4]	3.5 [3.0, 4.0]	4.9 [4.1, 5.7]

Ayrıca, lumbar omurga BMD’inde artışlar açısından üç ayda bir 3 mg ibandronik asit enjeksiyonunun günde 2,5 mg oral ibandronik aside kıyasla daha üstün olduğu ileriye dönük olarak planlanmış birinci yıl, $p<0.001$ ve ikinci yıl, $p<0.001$ analizlerinde kanıtlanmıştır.

Lumbar omurga için, üç ayda bir 3 mg enjeksiyon alan hastaların %92,1’i, günde 2,5 mg oral ibandronik asit alanlarda %84,9’luk hasta oranına kıyasla bir yıllık tedavi sonrasında BMD’lerini korumuş veya arttırmıştır (cevap verenler) ($p=0.002$). 2 yıllık tedavi sonrasında, 3 mg’lık enjeksiyon alan hastaların %92,8’i ve 2,5 mg oral terapi gören hastaların %84,7’si lumbar omurga BMD’sini korumuş veya arttırmıştır ($p=0,001$).

Tüm kalça BMD için, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon alan hastaların %82,3’ü birinci yılda cevap

verirken, bu oran günde bir defa 2,5 mg oral uygulama ile alan hastalarda 75,1 olmuştur (p=0,02). 2 yıllık tedavi sonrasında, 3 mg'lık enjeksiyon alan hastaların %85,6'sı ve 2,5 mg oral terapi gören hastaların %77,0'ı toplam kalça BMD'sini korumuş veya arttırmıştır (p=0,004).

Birinci yılda hem lumbar omurga hem de tüm kalça BMD'lerini koruyan veya arttıran hastaların oranı 3 ayda bir 3 mg kolunda %76,2 ve günde bir defa oral 2,5 mg kolunda %67,2'dir. İki yılda, 3 ayda 3 mg enjeksiyon kolunda hastaların %80,1'i ve günde bir oral 2,5 mg kolunda %68,8'i bu kriteri karşılamıştır (p=0,007).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri

Ölçülen tüm zaman noktalarında serum CTX düzeylerinde klinik olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Başlangıç düzeyinden 12 aylık değişimin medyanı, 3 ayda 3 mg intravenöz enjeksiyon küründe %58,6 ve oral 2,5 mg günlük kürde %62,6'dır. Buna ek olarak, 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon alan hastaların %64,8'i cevap verirken (başlangıç düzeyinden \geq %50 düşüş olarak tanımlanmıştır), bu oran günde bir defa 2,5 mg oral uygulama ile alan hastalarda 64,9 olmuştur. Serum CTX düşüşü 2 yıldan uzun süre boyunca korunmuş ve iki tedavi grubunda da hastaların yarısından fazlası cevap veren hastalar olarak belirlenmiştir.

BM 16550'nin sonuçlarına dayalı olarak, 3 ayda bir uygulanan 3 mg ibandronik asit enjeksiyonunun kırıkları önlemede en az günde bir 2,5 mg oral ibandronik asit kadar etkili olması beklenmektedir.

Günde bir defa 2,5 mg ibandronik asit tabletleri

İlk üç yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü kırık çalışmasında (MF 4411), yeni radyografik morfometrik ve klinik vertebra kırıklarında istatistiksel olarak anlamlı ve tıbbi açıdan ilişkili bir düşüş gösterilmiştir (tablo 4). Bu çalışmada, ibandronik asit günde bir defa 2,5 mg oral dozlarda ve araştırma kürü olarak 20 mg aralıklı doz şeklinde verilerek incelenmiştir. İbandronik asit günün ilk yemeği veya içeceği 60 dakika önce alınmıştır (doz sonrası açlık dönemi). Çalışmaya katılan kadınlar 55 ila 80 yaşında, en az beş yıldır post menopozal dönemde, lumbar

omurgada BMD'si en az bir vertebrada [L1-L4] premenopozal kadınların değerlerinden -2 ila -5 SD altındadır (T-skoru) ve vertebra kırığı gözlenmiş kadınların oranı dörtte birdir. Tüm hastalar 500 mg kalsiyum ve 400 IU vitamin D almıştır. 2,928 hastada etkinlik değerlendirilmiştir. Günde bir defa 2,5 mg olarak verilen ibandronik asit, yeni vertebra kırıklarının insidansında istatistiksel olarak anlamlı ve tıbbi olarak önemli bir düşüşe yol açmıştır. Bu kür, yeni radyografik vertebra kırıklarının ortaya çıkışını üç yıllık çalışma süresinde %62 oranında düşürmüştür (p=0,0001). 2 yıl sonrasında %61 oranında bağıl risk düşüşü gözlenmiştir (p=0,0006). 1 yıllık tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir (p=0,056). Kırık karşıtı etki çalışma süresince tutarlı şekilde gözlenmiştir. Etkinin azalmasına dair işaret görülmemiştir.

Klinik vertebra kırıklarının insidansı, 3 yıl sonunda anlamlı olarak %49 kadar düşmüştür (p=0.011). Vertebra kırıkları üzerindeki güçlü etki, aynı zamanda plaseboya kıyasla boy kaybındaki istatistiksel olarak anlamlı düşüş ile de yansıtılmaktadır (p<0,0001).

Tablo 2: 3 yıllık kırık çalışması MF 4411'den sonuçlar (%95 GA)

	Plasebo (N=974)	ibandronik asit günlük 2,5 mg (N=977)
Bağıl risk azalması Yeni morfometrik vertebra kırıkları		62% (40.9, 75.1)
Yeni morfometrik vertebra kırıklarının insidansı	9.56% (7.5, 11.7)	4.68% (3.2, 6.2)
Klinik vertebra kırığındaki bağıl risk kaybı		49% (14.03, 69.49)
Klinik vertebra kırıklarının insidansı	5.33% (3.73, 6.92)	2.75% (1.61, 3.89)
BMD- 3. yılda başlangıç düzeyi lomber omurgaya nispeten değişimin ortalaması	1.26% (0.8, 1.7)	6.54% (6.1, 7.0)
BMD- 3. yılda başlangıç düzeyi tüm kalçaya nispeten değişimin ortalaması	-0.69% (-1.0, -0.4)	3.36% (3.0, 3.7)

İbandronik asidin tedavi etkisi başlangıç düzeyinde lomber omurga BMD T-skoru -2,5'in altında olan hasta alt popülasyonunun analizinde daha ayrıntılı olarak incelenmiştir (tablo 5). Vertebra kırık riski düşüşü tüm popülasyonda gözlenen ile oldukça tutarlı olmuştur.

Tablo 3: Lumbar omurgada BMD T-skoru başlangıç düzeyinde -2,5'in altında olan hastalarda 3 yıllık kırık çalışması MF 4411'den sonuçlar (%95 GA)

	Plasebo (N=587)	ibandronik asit günlük 2,5 mg (N=575)
Bağıl Risk Azalması Yeni morfometrik vertebra kırıkları		59% (34.5, 74.3)
Yeni morfometrik vertebra kırıklarının insidansı	12.54% (9.53, 15.55)	5.36% (3.31, 7.41)
Klinik vertebra kırığındaki bağıl risk kaybı		50% (9.49, 71.91)
Klinik vertebra kırıklarının insidansı	6.97% (4.67, 9.27)	3.57% (1.89, 5.24)
BMD- 3. yılda başlangıç düzeyi lumbar omurgaya nispeten değişimin ortalaması	1.13% (0.6, 1.7)	7.01% (6.5, 7.6)
BMD- 3. yılda başlangıç düzeyi tüm kalçaya nispeten değişimin ortalaması	-0.70% (-1.1, -0.2)	3.59% (3.1, 4.1)

MF 4411'in genel hasta popülasyonunda, vertebra dışı kırıklarda düşüş gözlenmemiştir ancak günlük ibandronatın yüksek riskli popülasyonda femoral boyun BMD T-skoru <-3,0) etkili olduğu görülmüştür; vertebra dışı kırık riskinde %69'luk düşüş gözlenmiştir.

İbandronik asit 2,5 mg tabletler ile günlük oral tedavi iskeletin vertebra ve vertebra dışı bölgelerinde BMD'nin kademeli olarak artışına yol açmıştır.

Plaseboya kıyasla üç yıllık lumbar omurga BMD artışı başlangıç düzeyinden itibaren %5,3 ve %6,5'tir. Başlangıç düzeyinden itibaren kalçada gözlenen artışlar femoral boyunda %2,8, tüm kalçada %3,4 ve trokanterde %5,5'tir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri (üriner CTX ve serum Osteokalsin gibi) beklenen premenopozal düzeylere kadar düşüş örüntüsü göstermiş ve günde 2,5 mg ibandronik asit kullanılarak 3-6 aylık dönem içinde maksimum baskılamaya ulaşılmıştır.

Kemik resorpsiyonunun biyokimyasal belirteçlerinin %50'sinde klinik olarak anlamlı düşüş, 2,5 mg ibandronik asit ile tedaviye başladıktan itibaren gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İbandronik asidin kemik üzerindeki farmakolojik etkileri hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterildiği üzere doğrudan gerçek plazma konsantrasyonları ile ilişkili değildir.

İbandronik asidin plazma konsantrasyonları, 0,5 ila 6 mg intravenöz uygulama sonrasında doz ile orantılı olarak artış göstermiştir.

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

İlk sistemik maruziyet sonrasında ibandronik asit hızla kemiğe bağlanır veya idrara karışır. İnsanlarda görünen dağılım terminal hacmi en az 90 L'dir ve kemiğe erişen doz miktarı dolaşımdaki dozun tahmini %40-50'si kadardır. İnsandaki plazma protein bağlanması yaklaşık %85-87'dir (terapötik ibandronik asit konsantrasyonlarında *in vitro* olarak belirlenmiş) ve böylelikle yer değiştirme sebebiyle diğer tıbbi ürünlerle olası etkileşim gösterme potansiyeli düşüktür.

Biyotransformasyon:

İbandronik asidin hayvanlarda veya insanlarda metabolize olduğuna ilişkin bir bulgu yoktur.

Eliminasyon:

İbandronik asit dolaşımdan kemik absorpsiyonu vasıtasıyla alınır (postmenopozal kadınlarda %40-50 arasında olduğu tahmin edilmektedir) geriye kalan kısım böbrekte değişmeden atılır.

Gözlenen yarı ömür aralığı geniştir, belirgin terminal yarı ömrü genellikle 10-72 saat aralığındadır. Hesaplanan değerler büyük ölçüde çalışmanın süresi, kullanılan doz ve miktar

tayini duyarlılığının bir fonksiyonu olarak hesaplanır, diğer bifosfanatlar ile yaygın şekilde gözlemlendiği üzere gerçek yarı ömrün çok daha fazla uzun olması ihtimali bulunmaktadır. Etken plazma düzeyleri, intravenöz ve oral uygulamadan sonra sırasıyla 3 ve 8 saat içinde pik değerlerin %10'una ulaşarak hızla düşer.

İbandronik asidin toplam klerensi 84-160 mL/dak aralığında ortalama değerler ile düşüktür. Renal klerens (sağlıklı postmenopozal kadınlarda yaklaşık 60 mL/dakika) toplam klerensin % 50-60'ını oluşturmaktadır ve kreatinin klerens ile ilişkilidir. Görünen toplam klerens ile renal klerens arasındaki farkın kemik tarafından alınan miktarı yansıttığı kabul edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet :

İbandronik asidin farmakokinetik özellikleri erkek ve kadınlarda benzerdir.

İrk :

Asya ve Kafkasya ırkından kişilerde ibandronik asidin atılmasında klinik olarak bir farklılık bulgusuna rastlanmamıştır. Afrika kökenli hastalar ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar :

Çeşitli düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronik asidin renal klerensi doğrusal olarak kreatinin klerensiyle (Cl_{KR}) ilgilidir.

Hafif ya da orta derecede şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir doz ayarlaması gerekmemektedir (Cl_{KR} 30 ml/dakikaya eşit veya daha yüksek).

21 gün boyunca günlük oral 10 mg ibandronik asit alan şiddetli böbrek yetmezliği olan katılımcıların (Cl_{KR} 30 ml/dakikadan daha düşük), normal kreatinin fonksiyonu olan hastalara kıyasla plazma konsantrasyonları 2-3 kat daha yüksektir ve ibandronik asidin toplam klerensi 44 mL/dakikadır. 0,5 mg ibandronik asidin intravenöz olarak uygulanmasından sonra, toplam, renal ve renal dışı klerensler, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %67, 77 ve 50 kadar düşüş göstermiştir ancak, maruziyetteki artış ile ilişkili olarak tolere edilebilirlikte düşüş

görülmemiştir. Sınırlı klinik deneyime dayalı olarak, ibandronik asit yüksek şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilememektedir (bkz bölüm 4.2 ve bölüm 4.4). Son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda ibandronik asidin farmakokinetik özellikleri, hemodiyalize giren az sayıda hastada incelenmiştir, böylelikle hemodiyalize girmeyen hastalarda ibandronik asidin farmakokinetik özellikleri bilinmemektedir. Sınırlı veri olması sebebiyle ibandronik asit son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibandronik asitle ilgili farmakokinetik veri elde edilmemiştir. İbandronik asit metabolize olmadığı, ancak böbrekle atıldığı ve kemiğe alındığı için, klerensinde karaciğerin bir rolü yoktur. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik Popülasyon :

Çok değişkenli bir analizde, yaşın, incelenen farmakokinetik parametrelerden herhangi birinde bağımsız faktör olduğu görülmemiştir. Böbrek fonksiyonu yaşla birlikte azaldığından, göz önünde bulundurulacak tek faktör renal fonksiyondur (bkz. böbrek yetmezliği bölümü).

Pediyatrik Popülasyon :

İbandronik asidin bu yaş grubunda kullanımına dönük herhangi bir veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Böbrek hasarı işaretleri gibi toksik etkiler, yalnızca maksimum insan maruz kalma düzeyinin aşılması bakımından yeterli olarak kabul edilen maruz kalma durumları için köpekler üzerinde incelenmiştir ve klinik kullanım için az ilgili olduğu düşünülmektedir.

Mutajenisite/Karsinojenisite:

Herhangi bir karsinojenik potansiyel gözlenmemiştir. Genotoksisite testleri ibandronik asit için genetik aktiviteye dair kanıt göstermemiştir.

Üremeye ilişkin toksisite:

3 aylık doz rejimi ile özel çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Günlük i.v. dozlama kürü ile yapılan çalışmalarda, tavşanlarda ibandronik asidin doğrudan fetusa toksik veya teratojenik etkisi olduğuna dair kanıt toplanmamıştır. Kilo alımı, sıçanlarda F₁ yavrularda düşüş göstermiştir. Sıçanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında, ibandronik asit ile gözlenen diğer advers reaksiyonlar bifosfanat sınıfında gözlenenler ile aynıdır. Bunlar, implantasyon bölgelerinin sayısındaki düşüş, normal doğum ile etkileşim (distosi) ve viseral değişkenliklerde artıştır (renal pelvis üreter sendromu).

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. Saklamaya 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

Ürün halihazırdaki bir intravenöz infüzyon hattı ile uygulanıyorsa, infüzyonun izotonik salin veya 50 mg/mL (%5) glikoz çözeltisi ile sınırlandırılması gereklidir. Bu, kelebek ve diğer cihazları yıkamak için kullanılan çözeltiler için de geçerlidir.

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

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