

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEMPRİBAN 150 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir film kaplı tablet 150 mg ibandronik aside eşdeğer miktarda 168,75 mg ibandronik asit, monosodyum tuzu, monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (inek sütü kaynaklı) 271 mg  
Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet  
Beyaz, oblong bikonveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SEMPRİBAN kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Vertebra kırık riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir, femur boynu kırıklarına yönelik etkililiği tespit edilmemiştir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Tavsiye edilen doz ayda bir defa bir 150 mg film kaplı tablettir. Tablet tercihen her ay aynı tarihte alınmalıdır.

SEMPRİBAN günün ilk yiyecek (en az 6 saat açlık) ya da (içme suyu dışında) günün içilen ilk sıvısından (bkz. Bölüm 4.5) ya da herhangi bir oral yolla alınan ilaç ya da destekleyiciden (kalsiyum dahil olmak üzere) 1 saat önce alınmalıdır.

Bir dozun atlanması durumunda, planlanmış olan bir sonraki doz takip eden 7 gün içinde olmadığı sürece, hastalar bunun farkına varmalarından sonraki sabah bir SEMPRİBAN 150 mg tablet almalıdırlar.

Bunun ardından hastalar ayda bir dozlarını başlangıçta belirlenen tarihte almaya devam etmelidir.

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

Hastalar aynı hafta içinde iki tablet almamalıdır.

Günlük alımın yetersiz olduğu durumlarda hastalar destekleyici kalsiyum ve/veya D vitamini almalıdırlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Osteoporoz tedavisinde bifosfonat kullanımının optimal süresi belirlenmemiştir. Tedavinin devam gerekliliği, özellikle 5 yıl ya da daha uzun süre kullanım sonrasında, her bir hasta bazında SEMPRİBAN'ın potansiyel riski ve faydasına bağlı olarak düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir.

- Tabletler hasta otururken ya da dik dururken bir bardak içme suyu ile (180 ila 240 mL) bütün halde yutulmalıdır. Yüksek kalsiyum konsantrasyonu içeren su ile kullanılmamalıdır. Musluk suyunun yüksek kalsiyum içerebileceğine dair endişe varsa, düşük mineral içerikli şişe su kullanılması tavsiye edilir.
- Hastalar SEMPRİBAN aldıktan sonra 1 saat boyunca dik pozisyonda kalmalı ve yatmamalıdırlar.
- SEMPRİBAN sadece içme suyuyla alınmalıdır.
- Orofarengeal ülserasyon potansiyeli nedeniyle hastalar tableti çiğnememeli ya da emmemelidirler.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altındaki hastalarda, klinik deneyimin sınırlı olması nedeniyle, SEMPRİBAN uygulaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Kreatinin klirensi 30 mL/dk'ya eşit ya da üzerinde olan hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastalarda SEMPRİBAN'ın kullanımı yoktur, SEMPRİBAN bu popülasyonda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

#### **Geriatrik popülasyon (>65 yaş):**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

- İbandronik asit veya 6.1 bölümünde listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda,
- Hipokalsemi,
- Özofagus darlığı veya akalazia gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anormalilerinde,
- En az 60 dakika boyunca ayakta duramayan veya dik oturamayan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Hipokalsemi

SEMPRİBAN tedavisine başlamadan önce, var olan hipokalsemi düzeltilmelidir. Diğer kemik ve mineral metabolizma rahatsızlıkları da etkili şekilde tedavi edilmelidir. Bütün hastaların yeterli miktarda destekleyici kalsiyum ve D vitamini almaları önemlidir.

#### Gastrointestinal irritasyon

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

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

Hekimler olası özofagus reaksiyonuna işaret eden belirti ve semptomlara karşı dikkatli olmalıdır, hastalara da disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı veya yeni ya da kötüleşen mide yanması olursa SEMPRİBAN tedavisini kesip tıbbi yardım almaları gerektiği belirtilmelidir. Kontrollü klinik çalışmalarda artan risk gözlenmemiş olsa da, pazarlama sonrasında oral bifosfonat kullanımıyla bazıları ciddi ve komplikasyonla birlikte seyreden gastrik ve duodenum ülserleri rapor edilmiştir.

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

#### Çene osteonekrozu

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

Tüm hastalara SEMPRİBAN 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 SEMPRİBAN 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

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

#### Femurun atipik kırıkları

Özellikle uzun dönem osteoporoz tedavisi için bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik subtrokanterik ve diafizal femur kırıkları bildirilmiştir. 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 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 shaft kırıkları geçirmiş olan hastalarda kontrolateral femur incelenmelidir. Bu kırıkların iyileşmesinde zayıflıklar da bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi bulunan hastalarda bireysel yarar/risk değerlendirmesine bağlı olarak bifosfonat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

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

**Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanamamıştır. Bu nedenle Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.**

#### Böbrek yetmezliği

Yapılan çalışmalardan elde edilen klinik verinin sınırlı olmasından dolayı, SEMPRİBAN kreatin klirensi 30 mL/dk'da az olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

#### Galaktoz intoleransı

SEMPRİBAN tabletler laktoz içerirler. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

#### İlaç-Gıda Etkileşimleri

Yiyecek varlığında ibandronik asidin oral biyoyararlanımı genellikle azalmaktadır. Özellikle kalsiyum ve diğer multivalent katyonları içeren ürünler (alüminyum, magnezyum ve demir gibi) süt ve gıda dâhil olmak üzere, yapılan hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak, SEMPRİBAN'ın absorpsiyonu ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle, SEMPRİBAN bir gece önceden en az 6 saat aç olarak alınmalı ve alımını takiben gıda alımı 60 dakika süresince ertelenmelidir.

#### Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler

İbandronik asit majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyarmadığı görüldüğünden metabolik etkileşimler olası görünmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). İbandronik asit yalnızca renal atılıma uğrar ve herhangi bir biyotransformasyona uğramaz.

#### Kalsiyum destekleyicileri, antiasitler ve multivalent katyonlar içeren bazı oral ilaçlar

Kalsiyum destekleyicileri, antiasitler ve multivalent katyonlar (alüminyum, magnezyum, demir gibi) içeren bazı oral tıbbi ürünler SEMPRİBAN'ın absorpsiyonuyla etkileşebilirler. Bu nedenle, hastalar SEMPRİBAN almadan en az 6 saat önce ve aldıktan sonra 1 saat süreyle başka oral bir ilaç almamalıdır.

#### Asetik salisilikasit ve NSAİİ

Asetil salisilik asit, NSAİİ ve bifosfonatlar gastrointestinal irritasyonla ilişkilendirildiğinden, birlikte uygulanmaları sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

#### H<sub>2</sub> blokerleri veya proton pompası inhibitörleri

İbandronik asidin aylık kullanımını günlük doz rejimi ile karşılaştırılan BM16549 çalışmasına katılan 1500'den fazla hastanın % 14 ve % 18'i sırayla bir ve iki yıl sonrahistamin (H<sub>2</sub>) blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanmıştır. Bu hastalar arasında ayda bir kez

SEMPRİBAN 150 mg ile tedavi edilen hastalardaki üst gastrointestinal olaylar görülme sıklığı, günlük SEMPRİBAN 2,5 mg ile tedavi edilen hastalardaki ile benzer olmuştur.

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

#### **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 postmenopozal kadınların kullanımı içindir ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

İbandronik asidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bazı üreme toksisiteleri görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel riski bilinmemektedir. SEMPRİBAN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

İbandronik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalarda, intravenöz uygulamayı takiben süte düşük miktarda ibandronik asit varlığı görülmüştür.

SEMPRİBAN 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 kullanımı üzerindeki etkiler**

Farmakodinamik ve farmakokinetik profil ve raporlanmış yan etkilere göre, SEMPRİBAN'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

##### **Güvenlilik profilinin özeti**

En sık bildirilen ciddi advers etkiler, anaflaktik reaksiyon/şok, atipik femoral kırıklar, çene kemiği osteonekrozu, gastrointestinal tahriş ve göz inflamasyonudur (bkz. Paragraf “Belli advers reaksiyonların tanımı” ve Bölüm 4.4).

SEMPRİBAN'ın güvenlik 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 (bkz. Paragraf “grip benzeri hastalık”).

#### Tabloda listelenen advers reaksiyonlar

Tablo 1’de bilinen advers reaksiyonların tamamı belirtilmiştir.

İbandronik asit 2,5 mg’nin güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların büyük çoğunluğu pivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16549) ayda bir 150 mg SEMPRİBAN ile günlük 2,5 mg SEMPRİBAN’ın genel güvenliliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Ayda bir 150 mg SEMPRİBAN alan hastaların bir yıl ve iki yıl sonra karşılaştıkları advers reaksiyon oranlarının geneli sırasıyla % 22,7 ve % 25’dir. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir.

Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

| Tablo 1: Faz III çalışmalarında-BM 16549 ve ve MF 4411, ve pazarlama sonrası deneyimlerde, ayda bir kez SEMPRİBAN 150 mg ve günlük 2,5 mg ibandronik asit kullanan postmenopozal kadınlarda meydana gelen advers reaksiyonlar. |                                                                                       |                                                                                    |                             |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Sistem Organ Sınıfı                                                                                                                                                                                                            | Yaygın                                                                                | Yaygın olmayan                                                                     | Seyrek                      | Çok seyrek                  |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>                                                                                                                                                                                         |                                                                                       | Astım alevlenmesi                                                                  | Aşırı duyarlılık reaksiyonu | Anafilaktik reaksiyon/şok*† |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>                                                                                                                                                                                              | Baş ağrısı                                                                            | Baş dönmesi                                                                        |                             |                             |
| <b>Göz hastalıkları</b>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       |                                                                                    | Göz inflamasyonu†*          |                             |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>                                                                                                                                                                                            | Özofajit, Gastrit, Gastro-özofajeal reflü, Dispepsi, Diyare, Abdominal ağrı, Bulantı, | Özofajiyal ülser ve benzeri oluşumlar ile disfaji dahil özofajit, kusma, şişkinlik | Duodenit                    |                             |

|                                                                    |                                                                           |             |                                                      |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Deri ve deri altı dokusu hastalıkları</b>                       | Kaşıntı                                                                   |             | Anjiyoödem, yüz ödemi, ürtiker                       | Stevens-Johnson Sendromu†, Eritema multiform†, büllöz dermatit†                                   |
| <b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>    | Artralji, miyalji, kas iskelet ağrıları, kas krampı, kas iskelet sertliği | Sırt ağrısı | Atipik subtrokanterik ve diafizeal femoral kırıklar† | Çene kemiği osteonekrozu*†<br>Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu) |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> | Grip benzeri semptomlar*                                                  | Yorgunluk   |                                                      |                                                                                                   |

\*Daha fazla bilgi için alt kısımlara bakınız.

†Pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir.

#### Belli advers reaksiyonların tanımı

##### Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Yakın zamanda kanama veya hastaneye yatış öyküsü bulunmayan peptik ülserli hastalar da dahil olmak üzere, geçirilmiş gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalar ve ilaçlarla kontrol altında olan dispepsi ve reflüsü bulunan hastalar ayda bir kez tedavi çalışmasına dahil edilmiştir. Bu hastalarda, üst gastrointestinal advers olaylar görülme sıklığı açısından, 2,5 mg günlük tedavi rejimi ile karşılaştırıldığında ayda bir kez 150 mg ile bir farklılık gözlenmemiştir.

##### Grip benzeri hastalık

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.

#### Oküler inflamasyon

İbandronik asit tedavisi ile üveit, episklerit, sklerit gibi oküler inflamasyon olayları bildirilmiştir. Bazı vakalarda bisfosfonat 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.

#### 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

SEMPRİBAN ile tedavide doz aşımı ile ilgili özel bir bilgi bulunmamaktadır.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen ilaçlar, Bifosfonatlar, ATC kodu: M05BA06

#### Etki Mekanizması

İbandronik asit 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. Postmenopozal kadınlarda, artmış kemik döngüsünü premenopozal seviyelere getirir ve kemik kütlelerinde progresif bir net kazanç sağlar.

#### Farmakodinamik etkiler

İbandronik asidin farmakodinamik etkisi, kemik yıkımının inhibisyonudur. Deneysel *in vivo* çalışmalarda, ibandronik asit, gonadal fonksiyonun durmasından, retinoidler, tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerden kaynaklanan kemik hasarı engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik hasarı veya rezorpsiyonu inhibe edilmiştir, bu da tedavi

edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütlesiyle sonuçlanmıştır.

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

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 ibandronik asit uygulamasının her ikisinde de, ibandronik asidin kırık azaltıcı etkililik gösterdiği, klinik çalışma (MF 4411) ile doğrulanmıştır.

Hayvan modellerinde, ibandronik asit, kemik kolajeninin üriner biyokimyasal belirteçlerinin süpresyonu dahil olmak üzere, kemik rezorpsiyonunun doza bağlı inhibisyonuna işaret eden biyokimyasal değişiklikler oluşturmuştur (deoksipiridinolin ve tip I kollajen (NTX) ile çapraz bağlı N-telopeptidler gibi).

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

#### Klinik etkililik

Kadınlarda artan osteoporotik kırık riskini tanımlamak için düşük KMY, yaş, daha önceki kırık varlığı, ailevi kırık öyküsü, yüksek kemik döngüsü ve düşük vücut kütle indeksi gibi bağımsız risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

#### SEMPRİBAN 150 mg ayda bir kez

#### Kemik mineral yoğunluğu (KMY)

Osteoporozlu (başlangıçtaki lomber omurga KMY T-skoru -2,5 SD’nin altında) postmenopozal kadınlarla yapılan iki yıllık, çift kör, çok merkezli bir çalışmada (BM 16549) ayda bir kez ibandronik asit 150 mg’nin KMY’yi arttırmada en az günlük ibandronik asit 2,5 mg tablet kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hem bir yıllık sonlanım noktasında yapılan birincil analizde, hem de iki yıllık sonlanım noktasında yapılan doğrulayıcı analizde ispatlanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2: BM 16549 çalışmasında bir yıllık (primer analiz) ve iki yıllık tedavi (uygun protokol popülasyonu) sonunda, lomber omurga, total kalça, femoral boyun ve trokanter KMY’inde başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişme**

|  | Çalışma BM 16549’dan elde edilen bir yıllık veriler | Çalışma BM 16549’dan elde edilen iki yıllık veriler |
|--|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|--|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|

| Başlangıçtan itibaren ortalama bağıl değişme % [% 95 GA] | Günlük ibandronik asit 25 mg<br>(N=318) | Ayda bir ibandronik asit 150 mg<br>(N=320) | Günlük ibandronik asit 2.5 mg<br>(N=294) | Ayda bir ibandronik asit 150 mg<br>(N=291) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Lomber omurga L2-L4 KMY'si                               | 3,9 [3,4, 4,3]                          | 4,9 [4,4, 5,3]                             | 5 [4,4, 5,5]                             | 6,6 [6, 7,1]                               |
| Total kalça KMY'si                                       | 2 [1,7, 2,3]                            | 3,1 [2,8, 3,4]                             | 2,5 [2,1, 2,9]                           | 4,2 [3,8, 4,5]                             |
| Femoral boyun KMY'si                                     | 1,7 [1,3, 2,1]                          | 2,2 [1,9, 2,6]                             | 1,9 [1,4, 2,4]                           | 3,1 [2,7, 3,6]                             |
| Trokanter KMY'si                                         | 3,2 [2,8, 3,7]                          | 4,6 [4,2, 5,1]                             | 4 [3,5, 4,5]                             | 6,2 [5,7, 6,7]                             |

Üstelik bir yılda,  $p=0,002$  ve iki yılda,  $p<0,001$ , yapılan geleceğe dönük planlı analizde, 3 ayda bir uygulanan ibandronik asit 150 mg enjeksiyonunun, lomber omurga KMY'sindeki artışlar açısından, günlük uygulanan oral ibandronik asit 2,5 mg tablet'ten üstün olduğu kanıtlanmıştır.

Bir yılda (birincil analiz), ayda bir ibandronik asit 150 mg alan hastaların % 91,3'ünde ( $p=0,005$ ), günlük ibandronik asit 2,5 mg tablet alan hastaların ise % 84'ünde, lomber omurga KMY'sinde başlangıcın üstünde veya başlangıca eşit artış (KMY yanıt verenler) görülmüştür. İki yılda, ayda bir ibandronik asit 150 mg alan veya günlük ibandronik asit 2,5 mg tablet alan hastaların, sırasıyla, % 93.5'i ( $p=0,004$ ) ve % 86.4'ü tedaviye yanıt vermiştir.

Bir yılda, ayda bir ibandronik asit 150 mg alan hastaların % 90'mın ( $p<0,001$ ), günlük olarak ibandronik asit 2,5 mg tablet alan hastaların ise % 76,7'sinin total kalça KMY'sinde başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür. İki yılda, ayda bir ibandronik asit 150 mg alan hastaların % 93,4'ünün ( $p<0,001$ ), günlük olarak ibandronik asit 2,5 mg tablet alan hastaların ise % 78,4'ünün total kalça KMY'sinde başlangıcın üzerinde veya başlangıca eşit artış görülmüştür.

Hem lomber omurga hem de total kalça KMY'sini birleştiren daha zorlu bir kriter düşünüldüğünde, bir yılda, ayda bir ibandronik asit 150 mg alan veya günlük ibandronik asit 2,5 mg tablet alan hastaların, sırasıyla, % 83,9'u ( $p<0,001$ ) ve % 65,7'si tedaviye yanıt vermiştir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2,5 mg kollarındaki hastaların, sırasıyla, % 87,1'i ( $p<0,001$ ) ve % 70,5'i bu kriteri karşılamıştır.

#### Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri

Ölçülen tüm zaman noktalarında, yani 3, 6, 12 ve 24 ayda serum CTX seviyelerinde klinik olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bir yılda (birincil analiz), başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişmeler, ayda bir ibandronik asit 150 mg için -% 76, günlük ibandronik asit 2,5 mg tablet için -% 67'dir. İki yılda, aylık 150 mg ve günlük 2,5 mg kollarındaki ortalama bağıl değişme, sırasıyla, -% 68 ve -% 62'dir.

Bir yılda, ayda bir ibandronik asit 150 mg alan hastaların % 83,5'i ( $p=0,006$ ), günlük olarak ibandronik asit 2,5 mg tablet alan hastaların ise % 73,9'u tedaviye yanıt veren (başlangıçtan itibaren  $\geq$  % 50 azalma olarak tanımlanmaktadır) olarak değerlendirmiştir. İki yılda, aylık 150

mg ve günlük 2,5 mg kollarındaki hastaların, sırasıyla, % 78,7'si (p=0,002) ve % 65,6'sı tedaviye yanıt veren olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma BM 16549'un sonuçlarına dayanılarak, ayda bir uygulanan ibandronik asit 150 mg'nin, kırılmaları önlemede en az günlük ibandronik asit 2,5 mg tablet kadar etkin olması beklenmektedir.

#### Günlük ibandronik asit 2,5 mg 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 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 (L<sub>1</sub> -L<sub>4</sub>) menopoz öncesi ortalamının (T -skoru) 2 ila 5 SD (standart sapma) altında olan ve bir ila dört yaygın vertebral kırığı olan kadınlarda uygulanmıştır. Bütün hastalar günde 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini almıştır. Etkililik 2928 hastada değerlendirilmiştir.

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 (p=0,0001) oranında düşürmüştür. İki yıl sonra % 61 bağıl risk azalması gözlenmiştir (p=0,0006). Bir yıllık tedavi sonunda istatistiksel olarak çok büyük bir fark elde edilmemiştir (p=0,056). Kırık oluşumunu engelleyici etkisi çalışma boyunca tutarlı kalmıştır. Etkinin zamanla zayıflamasına dair bir belirti görülmemiştir. Klinik vertebral kırıkların sıklığı da % 49 oranında azaltılmıştır (p=0,011). Vertebral kırıkların üzerindeki güçlü etkisi vertebral uzunluk kaybında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak dikkate değer bir azalmayla kendini göstermiştir (p<0,0001).

| Tablo 3: MF 4411 3 yıllık kırık çalışması (% , % 95 GA (güven aralığı)) |                     |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
|                                                                         | Plasebo<br>(N=974)  | Günlük ibandronik asit 2,5 mg<br>(N=977) |
| Bağıl risk azalması                                                     |                     | % 62 (40,9, 75,1)                        |
| Yeni morfometrik vertebral kırıklar                                     |                     |                                          |
| Yeni morfometrik vertebral kırık oranı                                  | % 9,56 [7,5, 11,7]  | % 4,68 (3,2, 6,2)                        |
| Klinik vertebral kırıkların bağıl risk azalması                         |                     | % 49 (14,03, 69,49)                      |
| Klinik vertebral kırık oranı                                            | % 5,33 [3,73, 6,92] | % 2,75 (1,61, 3,89)                      |
| KMY-3. yılda lomber omurgada bazdan ortalama değişiklik                 | % 1,26 [0,8, 1,7]   | % 6,54 (6,1, 7)                          |

|                                                     |                    |                 |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| KMY-3. yılda tüm kalçada bazdan ortalama değışiklik | % -0,69 (-1, -0,4) | % 3,36 (3, 3,7) |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-----------------|

İbandronik asitin klinik etkililiğı baz çizgisinde lomber omur KMY T-skoru <-2.5 olan bir hasta alt grup analizinde daha fazla değeriendirildi. Vertebral kırık riskindeki azalmanın toplam popölasyonda görülen ile tutarlı olduğı gözlenmiştir.

| Tablo 4: Lomber omurga KMY T-skoru başlangıçta -2,5'in altında olan hastalar için 3 yıllık kırık çalışması olan MF 4411 çalışmasından elde edilen bulgular (% , % 95 GA (güven aralığı)) |                       |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                          | Plasebo<br>(N=587)    | Günlük ibandronik asit 2,5 mg<br>(N=575) |
| Bağıl risk azalması                                                                                                                                                                      |                       | % 59 (34,5, 74,3)                        |
| Yeni morfometrik vertebral kırıklar                                                                                                                                                      |                       |                                          |
| Yeni morfometrik vertebral kırık oranı                                                                                                                                                   | % 12,54 (9,53, 15,55) | % 5,36 (3,31, 7,41)                      |
| Klinik vertebral kırıkların bağıl risk azalması                                                                                                                                          |                       | % 50 (9,49, 71,91)                       |
| Klinik vertebral kırık oranı                                                                                                                                                             | % 6,97 (4,67, 9,27]   | % 3,57 (1,89, 5,24)                      |
| KMY-3.yılda lomber omurgada bazdan ortalama değışiklik                                                                                                                                   | % 1,13 (0,6, 1,7]     | % 7,01 (6,5, 7,6)                        |
| KMY-3.yılda tüm kalçada bazdan ortalama değışiklik                                                                                                                                       | % -0,70 (-1,1, -0,2)  | % 3,59 (3,1, 4,1)                        |

MF4411 çalışmasındaki tüm hasta popölasyonlarında, vertebral dışı kırıklarda bir azalma gözlenmemiştir, ancak günlük ibandronik asidin etkili olduğı gözlenen yüksek-risk alt gruplarında (femoral boyun KMY T-skoru <-3.0 SD), vertebral dışı kırıklarda % 69 risk azalması gözlenmiştir.

Günlük 2,5 mg ile tedavide iskeletin vertebral ve vertebral dışı kısımlarında KMY'de ilerleyen artışlar meydana gelmiştir.

Plaseboya oranla, üç yıllık lomber omurga KMY artışı % 5,3 olarak saptanmıştır. Baz çizgisine kıyasla bu artış % 6,5'tir. Baz çizgisine kıyasla kalçadaki artış, femur boyunda % 2,8, total kalçada % 3,4, ve trokanterde % 5,5 olarak saptanmıştır.

Kemik döngüsünün biyokimyasal işaretleri (üriner CTX ve serum Osteokalsin gibi) premenopozal düzeylere beklenen düşüş göstermiş ve 3-6 aylık bir dönem içinde maksimum düşüşe ulaşmıştır. İbandronik asit 2,5 mg tablet ile tedaviye başlandıktan bir ay sonra kemik döngüsünün biyokimyasal işaretlerinde % 50 oranında klinik olarak anlamlı düşüş görülmüştür. Tedavinin kesilmesini takiben, postmenopozal osteoporozla bağılı artan kemik erimesinin patolojik olan tedavi öncesi değeriine dönüş olmuştur.

2 ve 3 yıllık tedavisi sonrasında postmenopozal kadınların kemik biyopsilerinin histolojik analizi, normal kemik kalitesi göstermiş ve minerilizasyon hasarına dair bir belirti göstermemiştir.

Pediyatrik popülasyon (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

İbandronik asit, pediyatrik popülasyonda çalışılmamıştır ve bu sebeple, bu hasta popülasyonu için herhangi bir etkililik veya güvenlilik verisi mevcut değildir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

İbandronatın farmakolojik etkileri, direkt olarak gerçek plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili olmadığı hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

#### Emilim:

İbandronatın oral uygulamadan sonra üst gastrointestinal kanalda absorpsiyonu hızlıdır ve plazma konsantrasyonları 50 mg oral alıma kadar dozla orantılı olarak artarken, bu dozun üzerinde doza-orantılı artıştan daha yüksek artışlar görülmüştür. Gözlenen maksimum plazma konsantrasyonları aç karnına 0,5 ila 2 saat arasında (ortalama 1 saat) elde edilmiştir ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak % 0,6'dır. İçecek (içme suyu dışında) ya da yiyecek ile alındığında absorpsiyonun derecesi zayıflamıştır. Biyoyararlanım, ibandronat standart kahvaltı ile uygulandığında açlık durumundaki deneklerdeki biyoyararlanıma kıyasla yaklaşık % 90 oranında düşer. İbandronat gıda alımından 60 dakika önce alındığında biyoyararlanımda anlamlı bir düşüş olmaz. SEMPRİBAN alındıktan sonra, 60 dakikadan daha az süre içerisinde yiyecek ya da içecek alındığında hem biyoyararlanım hem de KMY kazanımları düşer.

#### Dağılım:

İlk sistemik maruziyetten sonra ibandronat hızla kemiğe bağlanır ya da idrarla atılır. İnsanlarda dağılım hacmi en az 90 L'dir ve kemiğe ulaşan doz miktarı dolaşıma giren dozun % 40-50'si olarak hesaplanmıştır. İnsan plazmasında protein bağlanması terapötik konsantrasyonlarda yaklaşık % 85-87'dir (terapötik dozlarda in vitro olarak belirlenmiştir) ve bu nedenle ilaç-ilac etkileşim potansiyeli düşüktür.

#### Biyotransformasyon:

Hayvanlarda veya insanlarda ibandronatın metabolize olduğuna dair bir bulgu yoktur.

#### Eliminasyon:

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

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

İbandronatın total klirensi 84-160 mL/dk aralığındaki ortalama değerlerle düşüktür. Renal klirens (sağlıklı postmenopozal kadınlarda yaklaşık 60 mL/dk), total klirensin % 50-60'ına

denk gelir ve kreatinin klirensiyle ilgilidir. Görünen total ve renal klirens arasındaki farkın kemik tarafından tutulumu yansıttığı kabul edilmektedir.

Salgı yolağının, diğer etkin maddelerin atılımında yer alan bilinen asidik ve bazik taşıma sistemleri içermediği görünmüştür. İlave olarak, ibandronik asit majör insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmez. Sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemeyiz.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Cinsiyet:**

İbandronik asidin biyoyararlanım ve 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 klirensi, kreatinin klirensi ile doğrusal olarak ilişkilidir.

Hastaların büyük çoğunluğunun bu kategorilere girdiği BM 16549 çalışmasında gösterildiği üzere, hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (kreatinin klirensi 30 mL/dk'ya eşit ya da daha yüksek).

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 mL/dk'dan az) 21 gün boyunca, günlük 10 mg oral uygulama alımı, normal renal fonksiyona sahip olan hastalardan 2-3 kat daha yüksek plazma konsantrasyonları göstermiştir (toplam klirens=129 mL/dk). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronatın total klirensi 44 mL/dk'ya düşmüştür. 0,5 mg intravenöz uygulamadan sonra ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam, renal ve non-renal klirensler sırasıyla % 67, % 77 ve % 50 oranında düşmüştür ancak tolere edilebilirlikte maruziyetin artmasıyla ilişkili bir azalma olmamıştır. Sınırlı klinik deneyime bağlı olarak, SEMPRİBAN ciddi böbrek yetmezliğinde önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). İbandronik asidin farmakokinetik özellikleri hemodiyalize girmeyen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda ibandronik asidin farmakokinetik özellikleri bilinmemektedir. İbandronik asit bu koşullarda kullanılmamalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2):**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibandronatın farmakokinetiği ile ilgili veri yoktur. İbandronatın klirensinde karaciğerin özel bir rolü yoktur ancak renal atılım ve kemikte tutulum yoluyla temizlenir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **Geriatrik popülasyon (bkz. Bölüm 4.2):**

Çok değişkenli bir analizde yaşın, çalışılan farmakokinetik parametrelerin herhangi birinin bağımsız bir faktörü olduğu bulunmamıştır. Renal fonksiyon yaşla birlikte zayıfladığından

dikkate alınması gereken tek faktör budur (bkz. Bölüm 5.2).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Köpeklerde toksik etkiler (örneğin renal hasar belirtileri) yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeterince üzerinde olduğu kabul edilen maruziyette gözlenmiş olup, klinik kullanım için çok az anlam ifade etmektedir.

Mutajenisite/Karsinogenisite:

Karsinogenik ve genotoksik potansiyele ait belirtiler gözlenmemiştir. Genotoksisite testleri ibandronik asit için genetik aktiviteye ait kanıt olmadığını göstermiştir.

Üreme toksisitesi:

3 aylık doz rejimi 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 kayıplarıdır. 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 üreter sendromu) olaylarını içermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

**Tablet çekirdeği:**

Ludipress (laktoz (inek sütü kaynaklı), kollidon 30, kollidon CL)  
Magnezyum stearat

**Film kaplama:**

Opadry® II 85F18422 Beyaz (PEG, titanyum dioksit, talk ve PVA karışımı)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

SEMPRİBAN 150 mg film tabletler, 3 adet tablet içeren blisterler (PVC/PVDC/Al folyolar) halinde ambalajlanmaktadır.

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

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Şişli-İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

233/20

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

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**