

## 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 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 kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir.

#### 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.

#### Uygulama şekli:

SEMPRİBAN günün ilk yiyecek 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) 60 dakika önce alınmalıdır:

- Tabletler hasta otururken ya da dik dururken bir bardak içme suyu ile (180 ila 240 mL) bütün halde yutulmalıdır. Hastalar SEMPRİBAN aldıktan sonra 60 dakika süreyle dik pozisyonda kalmalı, yatmamalıdır.
- SEMPRİBAN sadece içme suyuyla alınmalıdır. Bazı maden sularının yüksek kalsiyum konsantrasyonuna sahip olduklarını ve dolayısıyla SEMPRİBAN'la birlikte kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır.
- Orofarengeal ülserasyon potansiyeli nedeniyle hastalar tableti çiğnememeli ya da emmemelidirler.

Günlük alımın yetersiz olduğu durumlarda hastalar destekleyici kalsiyum ve/veya D vitamini almalıdırlar.

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.

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.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dk olan hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altındaki hastalarda, klinik deneyimin sınırlı olması nedeniyle, SEMPRİBAN uygulaması önerilmemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- SEMPRİBAN ibandronata veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir
- SEMPRİBAN tedavi edilmeyen hipokalsemisi bulunan hastalarda kontrendikedir. Diğer tüm bifosfonatlarda olduğu gibi, osteoporoz tedavisinde SEMPRİBAN kullanmaya başlamadan önce, önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir
- SEMPRİBAN, birçok bifosfonatlarda olduğu gibi, özofagus darlığı veya akalazia gibi, özofagusun boşalmasını geciktiren özofagus anomalilerinde (bkz. bölüm 4.4) kontrendikedir.
- SEMPRİBAN, en az 60 dakika ayakta duramayan veya dik oturamayan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Femurun atipik kırıkları

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu transvers veya kısa eğik kırıklar, femur boyunca küçük trokanterin hemen altından suprakondiler bölge üzerine kadar hemen hemen her yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir ve tamamlanmış bir femur kırığının görülmesinden haftalar ila aylar önce, bazı hastalarda sıklıkla stres kırıklarının görüntülenme özelliklerine bağlı uyluk veya kasık ağrısı görülür. Kırıklar genellikle çift taraflıdır; bu nedenle bifosfonat ile tedavi edilen ve femur cisim kırıkları geçirmiş olan hastalarda kontrolateral femur incelenmelidir. Bu kırıkların iyileşmesinde zayıflıklar da bildirilmiştir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran

hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar değerlendirmesine bağlı olarak bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

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

Vertebra kırık riskinde azalma gösterilmiştir; femur boyun kırığı üzerindeki etkisi kanıtlanmamıştır.

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

Hipokalsemi

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

Bütün hastalar yeterli miktarda destekleyici kalsiyum ve D vitamini almalıdırlar.

Oral yoldan uygulanan bifosfonatlar üst gastrointestinal mukozada lokal iritasyona neden olabilirler. Tahriş edici olabilecek bu etkiler ve altta yatan hastalığın kötüleşme potansiyeli nedeniyle, ibandronik 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 iritasyonunu 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 ibandronik asit 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'lar (Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) ve bifosfonatlar gastrointestinal rahatsızlıkla ilişkilendirildiğinden bunların ibandronik asit 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 potensisi (potensi yüksek bileşikler için risk daha fazladır), uygulama şekli (parenteral uygulama için risk daha fazladır) ve kemik rezorpsiyonu tedavisinin kümülatif dozu
- Kanser, eşzamanlı hastalıklar (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara kullanımı
- Eşzamanlı tedaviler: kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyojenez inhibitörleri, baş ve boyun radyoterapisi
- Yetersiz oral hijyen, periodontal hastalık, sıkı oturmayan takma dişler, diş hastalığı öyküsü, diş çekilmesi gibi invaziv dental işlemler

Tüm hastalara SEMPRİBAN tedavisi süresince yeterli oral hijyen sağlamaları, rutin diş kontrolü yaptırılmaları 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 dikkate alınmalıdır.

SEMPRİBAN tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-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. Kalsiyum ve diğer multivalent katyonları içeren ürünler (alüminyum, magnezyum, demir gibi) süt ve gıda dâhil olmak üzere, yapılan hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak, ibandronik asit 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.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Kalsiyum destekleyicileri, antiasitler ve multivalent katyonlar (alüminyum, magnezyum, demir gibi) içeren bazı oral tıbbi ürünler ibandronik asit absorpsiyonuyla etkileşebilirler. Bu nedenle, hastalar ibandronik asit almadan en az 6 saat önce ve aldıktan sonra 60 dakika süreyle başka oral bir ilaç almamalıdır.

Postmenopozal kadınlarda yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmaları tamoksifen ya da hormon replasman tedavisinin (östrojen) etkileşim potansiyelinin olmadığını kanıtlamıştır. Multipl miyeloma hastalarında melfalan/prednisolon ile birlikte uygulandığında etkileşim görülmemiştir.

İbandronat insan hepatik P450 izoenzimlerini inhibe etmediğinden ve sıçanlarda hepatik sitokrom P450 sistemini uyardığı gösterilmediğinden, 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 atılımla elenir ve herhangi bir biyotransformasyondan geçmez. Atılım yolu, diğer ilaçların atılımında yer aldığı bilinen asidik ya da bazik transport sistemlerini içermemektedir.

Asetil salisilik asid, NSAİİ'lar ve bifosfonatlar gastrointestinal iritasyonla ilişkilendirildiğinden, birlikte uygulanmaları sırasında dikkatli olunmalıdır.

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 (H2) blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanmıştır. Bu hastalar arasında ayda bir kez ibandronik asit 150 mg ile tedavi edilen hastalardaki üst gastrointestinal olaylar görülme sıklığı, günlük ibandronik asit 2.5 mg ile tedavi edilen hastalardaki ile benzer olmuştur.

Sağlıklı erkek gönüllülerde ve postmenopozal kadınlarda ranitidinin intravenöz uygulaması, muhtemelen azalan gastrik asidite sebebiyle, ibandronatın biyoyararlanımında %20 oranında artışa neden olmuştur. Ancak bu artış ibandronatın biyoyararlanımında normal değişkenliği içinde olduğundan ibandronik asitin H2 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 menopozal dönemdeki kadınların kullanımı içindir ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

SEMPRİBAN'ın 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 asitin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

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

SEMPRİBAN emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İbandronik asitin 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, göz inflamasyonudur.

İbandronatın güvenlilik profili, yapılan kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar artralji ve grip benzeri semptomlardır. Bu semptomlar tipik olarak ilk dozla ilişkili olup, genellikle kısa süreli, hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin devam etmesiyle kendiliğinden iyileşir.

### Tabloda listelenen advers reaksiyonlar

Tablo 1’de bilinen advers reaksiyonların tamamı belirtilmiştir.

İbandronat 2.5 mg’nin güvenliliği 4 plasebo kontrollü klinik çalışmada tedavi edilen 1251 hastada değerlendirilmiştir; bu hastaların büyük çoğunluğupivotal üç-yıllık tedavi çalışmasından (MF 4411) gelmektedir.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan iki yıllık pivotal çalışmada (BM16549) ayda bir 150 mg ibandronik asit ile günlük 2.5 mg ibandronik asitin genel güvenliliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bir advers ilaç reaksiyonu, yani çalışma ilacı ile olası veya muhtemel ilişki içindeki advers olay yaşayan hastaların oranı, bir yıl ve iki yıl sonra ayda bir 150 mg ibandronik asit için sırasıyla %22.7 ile %25 iken, günlük 2.5 mg oral ibandronik asit için sırasıyla %21.5 ile %22.5 olmuştur. Çoğu vakada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

Tablo 1: Faz III çalışmalarında-BM 16549 ve ve MF 4411, ve pazarlama sonrası deneyimlerde, ayda bir kez ibandronik asit 150 mg ve günlük ibandronik asit 2.5 mg kullanan postmenopozal kadınlarda meydana gelen advers reaksiyonlar.				
Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları		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, Gastroözofajeal reflü, Dispepsi, Diyare, Abdominal ağrı, Bulantı, Konstipasyon	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 osteonekroz u*† 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 semptomlar

Grip benzeri hastalık, akut faz reaksiyonu veya kas ağrısı, eklem ağrısı, ateş, titreme, yorgunluk, bulantı, iştah kaybı veya kemik ağrısı gibi belirtiler olarak rapor olayları içerir.

#### Çene kemiği osteonekrozu

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

#### *Göz bozuklukları*

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

#### Anaflaktik reaksiyon/şok

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

Astım alevlenmesini içeren alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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

İbandronik asit 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. İbandronik asiti bağlamak için süt ya da antasitler verilmelidir. Özofajiyal iritasyon 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

İbandronat bifosfonatların nitrojen içeren grubuna ait olan çok güçlü bir bifosfonattır, kemik dokuları üzerinde seçici olarak etki eder ve kemik oluşumunu direkt olarak etkilemeden özel olarak osteoklast etkinliğini inhibe eder. Osteoklast aktivitesi azalırken kemik oluşumu etkilenmez. İbandronatın kemik dokusu üzerindeki seçici etkisi, bu bileşiğin kemiğin mineral matriksini gösteren hidroksiapatit için olan yüksek afinitesine dayanmaktadır.

İbandronat kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkisi olmaksızın kemik yıkımını azaltır. Postmenopozal kadınlarda, artmış kemik döngüsünü premenopozal seviyelere düşürür ve kemik kütlelerinde progresif bir net kazanç sağlar.

Günlük veya aralıklı ibandronat uygulaması, serum ve üriner kemik döngüsü biyokimyasal gösterge seviyelerinde azalma, artmış kemik mineral yoğunluğu (KMY; BMD: Bone mineral density) ve kırık insidansında düşme ile kendini gösteren azalmış kemik yıkımı ile sonuçlanır.

##### Farmakodinamik etkiler

İbandronatın farmakodinamik etkisi, kemik yıkımının inhibisyonudur. Deneysel in vivo çalışmalarda, ibandronat, gonadal fonksiyonun durmasından, retinoidler, tümör ya da tümör kaynaklı ürünlerden kaynaklanan kemik hasarı engellemiştir. Genç (hızlı büyüyen) sıçanlarda da endojen kemik hasarı veya rezorpsiyonu inhibe edilmiştir, bu da tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla artan normal kemik kütleleriyle sonuçlanmıştır.

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

İbandronatın yüksek potensi ve terapötik alanı doz ayarlamalarında daha esnek olabilmeye ve nispeten düşük dozlarda ve uzun ilaçsız dönemleri olan aralıklı tedavi uygulanmasına imkan sağlamaktadır.

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda günlük ve aralıklı (uzamış dozsuz aralıklarla) uzun dönem ilaç uygulaması, toksik seviyeler dahil olmak üzere farmakolojik olarak planlanmış dozlardan daha yüksek dozlarda bile, normal kalitede ve/veya mekanik gücü artmış yeni kemik oluşumuna neden olmuştur. İnsanlarda günlük ve 9-10 haftaya varan dozsuz aralıklarla ibandronik asit uygulamasının her ikisinde de, ibandronik asitin kırık azaltıcı etkililik gösterdiği, klinik çalışma (MF 4411) ile doğrulanmıştır.

Postmenopozal kadınlarda hem günlük hem de aralıklı (üç ay başına 9-10 haftalık ilaçsız bir dönemi olan) oral ibandronik asit dozları, kemik hasarı idrar biyokimyasal göstergelerinin doza bağımlı olarak azaltılmasına (deoksipiridinolin ve tip I kollajenin çapraz bağlı C (CTX) ve N telopeptidlerinde) sebep olmuştur.

Tedavinin kesilmesinin ardından, postmenopozal osteoporozla ilişkili olarak, tedavi öncesi patolojik yüksek kemik yıkımı oranlarına dönüş olmuştur.

Postmenopozal kadınlarda iki ve üç yıllık tedaviden sonra yapılan kemik biyopsilerinin histolojik analizleri, kemiklerin normal kalitede olduğunu göstermiştir ve mineralizasyon bozukluğu belirtisi bulunmamıştır.

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 ve güvenlilik

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.

#### Postmenopozal osteoporoz tedavisi

BONVİVA 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 150 mg ibandronik asidin 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).

	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 (N=318)	Ayda bir ibandronik asit 150 mg (N=320)	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (N=294)	Ayda bir ibandronik asit 150 mg (N=291)
Lomber omurga L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> KMY'si	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Total kalça KMY'si	2.0 [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]	4.0 [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 %84.0'ında, 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 %90.0'ının ( $p<0.001$ ), 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 değişimler, ayda birlik 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'ın, 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 CI)		
	Plasebo (N=974)	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (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, 7.0)
KMY-3.yılda tüm kalçada bazdan ortalama değişiklik	%-0.69(-1.0, -0.4)	%3.36 (3.0, 3.7)

Ibandronik asitin klinik etkililiği baz çizgisinde lomber omur KMY T-skoru <-2.5 olan bir hasta alt grup analizinde daha fazla değerlendirildi. Vertebral kırık riskindeki azalmanın toplam popülasyonda görülen ile tutarlı olduğu gözlenmiştir.



Tablo 4: Baz çizgisinde lumbar omurga KMY T-skoru<-2.5 olan hastalar için 3 yıllık kırık çalışması MF 4411 (% , %95 CI)		
	Plasebo (N=587)	Günlük ibandronik asit 2.5 mg (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 lumbar omurgada bazdan ortalama değişiklik	%1.13 (0.6, 1.7]	%7.01 (6.5, 7.6)
KMY-3.yılda tüm kalçada bazdan ortalama değişiklik	%-0.70(-1.1, -0.2)	%3.59 (3.1, 4.1)

MF4411 çalışmasındaki tüm hasta popülasyonlarında, vertebral dışı kırıklarda bir azalma gözlenmedi, ancak günlük ibandronik asitin etkili olduğu 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 lumbar 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 bağlı artan kemik erimesinin patolojik olan tedavi öncesi değerine dönüş olmuştur.

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

## 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. İbandronik asit 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.

Yarılanma ömrü aralığı geniştir ve doz ve analiz duyarlılığına bağlıdır ancak eliminasyon yarılanma 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 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.

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 indüklemez.

### **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 klerensi, kreatinin klerensi 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 klerensi 30 mL/dk'ya eşit ya da daha yüksek). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan az) 21 gün boyunca, günlük 10 mg oral uygulama alımı, normal renal fonksiyona sahip olan hastalardan 2-3 kat daha yüksek plazma konsantrasyonları göstermiştir (toplam klerens=129 mL/dk). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ibandronatın total klerensi 44 mL/dk'ya düşmüştür. 0.5 mg intravenöz uygulamadan sonra ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam, 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. 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:

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.

#### Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda ibandronik asitin güvenlik ve etkililiği araştırılmamıştır.

#### Geriatrik popülasyon:

Çok değişkenli bir analizde yaşın, çalışılan farmakokinetik parametrelerin herhangi birinin bağımsız bir faktörü olduğu bulunmamıştır. Renal fonksiyon yaşla birlikte zayıfladığından dikkate alınması gereken tek faktör budur (bkz. bölüm 5.2.).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik 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**

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 yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

193 Apt. No: 193/14

Şişli-İstanbul

Tel : (0212) 339 39 00

Faks: (0212) 339 11 99

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

233/20

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

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

21.04.2020