

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО ДЕЛО
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - Приложение 1
№ 2011250
Разрешение № 53363 / 05-10-2017
Процедура №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИБАНДРОНОВА КИСЕЛИНА СТАДА 150 mg филмирани таблетки
IBANDRONIC ACID STADA 150 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) под формата на натриев ибандронат монохидрат (as ibandronic acid sodium monohydrate).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 163 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка .

Бели до почти бели , продълговати , двойно изпъкнали филмирани таблетки, 14 mm дължина , с надпис "I9BE" от едната страна и "150" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза с увеличен риск от фрактури (вж. точка 5.1). Доказано е намаление на риска от вертебрални фрактури; не е установена ефикасност по отношение на фрактури на шийката на бедрената кост.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Препоръчаната доза е една филмирана таблетка от 150 mg веднъж месечно. За предпочитане е таблетката да се приема на една и съща дата всеки месец.

Ибандронова киселина СТАДА трябва да се прилага сутрин на гладно (без да е била приемана храна поне 6 часа) и 1 час преди първия прием за деня на храна или напитка (с изключение на вода) (вж. точка 4.5) или преди перорално приемане на друго лекарство или хранителна добавка (включително калций).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че, ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Ибандронова киселина СТАДА 150 mg на сутринта след като са установили това, освен ако до следващата планирана доза не останат 7 дни. След това пациентите трябва да се върнат към прием на дозата веднъж месечно на първоначално планираната дата.

Ако следващата планирана дата е до 7 дни, пациентките трябва да изчакат до следващата доза и след това да продължат да приемат по една таблетка месечно, както е планирано първоначално.



Пациентите не трябва да вземат две таблетки в една и съща седмица.

При недостатъчен прием с храната, пациентите трябва да получават допълнително калций и/или витамин D (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Не е установена оптимална продължителност на лечението с бифосфонати. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от лечение с Ибандронова киселина Стада 150 mg филмирани таблетки за всеки отделен пациент, особено при употреба 5 и повече години.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва приложението на Ибандронова киселина СТАДА при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min поради ограничен клиничен опит (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увреждане на бъбреците в лека или умерена степен, когато клирънсът на креатинина е равен или по-голям от 30 ml/min.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Липсва подходящо приложение на Ибандронова киселина при деца под 18 години и не са провеждани изпитвания с Ибандронова киселина при тази популация (вижте точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша обикновена вода (180 до 240 ml) в седнало или изправено положение на пациента.
- Пациентите не трябва да лягат в продължение на 1 час след приема на Ибандронова киселина
- Водата е единствената напитка, с която трябва да се приема Ибандронова киселина. Пациентите не трябва да дъвчат или смучат таблетката поради възможността от орофарингеална язва.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хипокалциемия
- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му, като стриктури или ахалазия;
- Невъзможност да се стои или седи в изправено положение за поне 60 минути;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипокалциемия

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение Ибандронова киселина. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно. За всички пациенти е важно адекватното приемане на калций и витамин D.



Стомашно-чревно дразнене

Перорално приложените бифосфонати може да предизвикат локално дразнене на лигавицата на горния дял на стомашно-чревния тракт. Поради възможност от такива дразнещи ефекти и потенциалното влошаване на подлежащото заболяване, ибандронова киселина трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни проблеми в горния дял на стомашно-чревния тракт (напр. известен хранопровод на Barrett, дисфагия, други заболявания на хранопровода, гастрит, дуоденит или язви).

Съобщават се нежелани реакции, напр. езофагит, язви и ерозии на хранопровода, в някои случаи тежки и налагащи хоспитализация, рядко съпроводени с кървене или последвани от стриктура или перфорация на хранопровода, при пациенти, лекувани с перорални бифосфонати. Рискът от тежки нежелани реакции от страна на хранопровода изглежда е по-голям при пациенти, които не спазват указанията за прилагане и/или продължават да приемат перорални бифосфонати след появата на симптоми, показателни за езофагеално дразнене. Пациентите трябва да обръщат особено внимание на указанията за прилагане и да могат да ги спазват (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за появата на някакви признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна реакция от страна на хранопровода, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на ибандронова киселина и да потърсят лекарска помощ, ако получат дисфагия, одинофагия, ретростернална болка или поява или влошаване на киселини.

Въпреки че не е наблюдаван повишен риск при контролираните клинични изпитвания, има постмаркетингови съобщения за стомашни и дуоденални язви при употреба на перорални бифосфонати, някои от които тежки и с усложнения.

Както нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, така и бифосфонатите, са свързани със стомашно-чревно дразнене, поради това трябва да се внимава при едновременното им прилагане.

Остеонекроза на челюстта

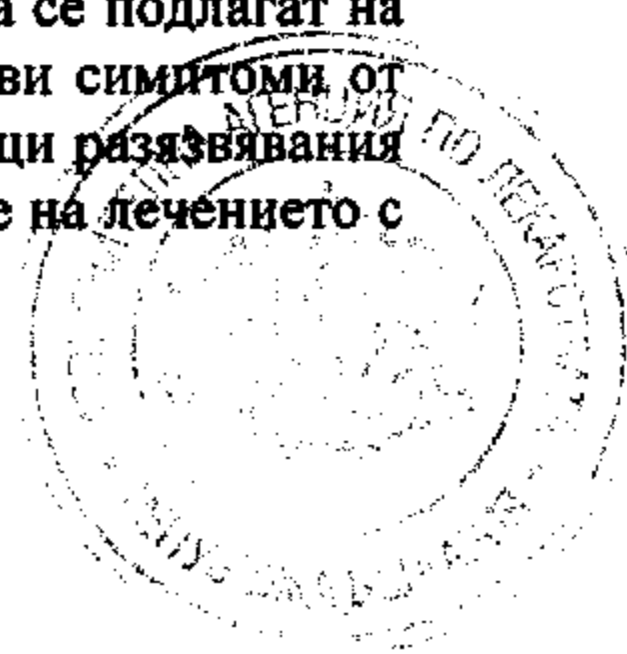
Много рядко е съобщавано за остеонекроза на челюстта в постмаркетинговия период при пациенти, приемали ибандронова киселина за лечение на остеопороза (вижте точка 4.8).

Началото на лечението или започването на нов курс на лечение трябва да бъде отложено при пациентите с нелекувани, открити, мекотъканни лезии в устната кухина. Препоръчва се провеждането на профилактичен стоматологичен преглед, при който да бъде направена индивидуална оценка на съотношението полза/риск, преди започване на лечение с ибандронова киселина при пациенти със съпътстващи рискови фактори.

При оценяване на индивидуалния риск за развитие на остеонекроза на челюстта трябва да се имат предвид следните рискови фактори:

- Мощността на лекарствения продукт, който потиска костната резорбция (по-висок риск при по-мощните вещества), пътят на прилагане (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативната доза;
- Карцином, ко-морбидни състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене;
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия в областта на главата и шията;
- Лоша устна хигиена, пародонтоза, лошо прилепващи зъбни протези, анамнеза за дентално заболяване, инвазивни стоматологични процедури (например екстракция на зъб).

Всички пациенти трябва да бъдат съветвани да поддържат добра устна хигиена, да се подлагат на редовни стоматологични прегледи и да докладват незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението с ибандронова киселина. По време на лечението с



ибандроновата киселина инвазивни стоматологични процедури трябва да се избягват или да се извършват само след внимателна преценка.

Терапевтичният план при всеки пациент, който развие остеонекроза на челюстта трябва да бъде изготвен при тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или дентален хирург с опит в лечението на остеонекроза на челюстта. Трябва да се осмисли временно преустановяване на лечението с ибандроновата киселина, докато се подобри състоянието на пациента и съпътстващите рисковите фактори бъдат намалени, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бифосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бифосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Бъбречно увреждане

Поради ограничения клиничен опит, прилагането на ибандроновата киселина при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Непоносимост към галактоза

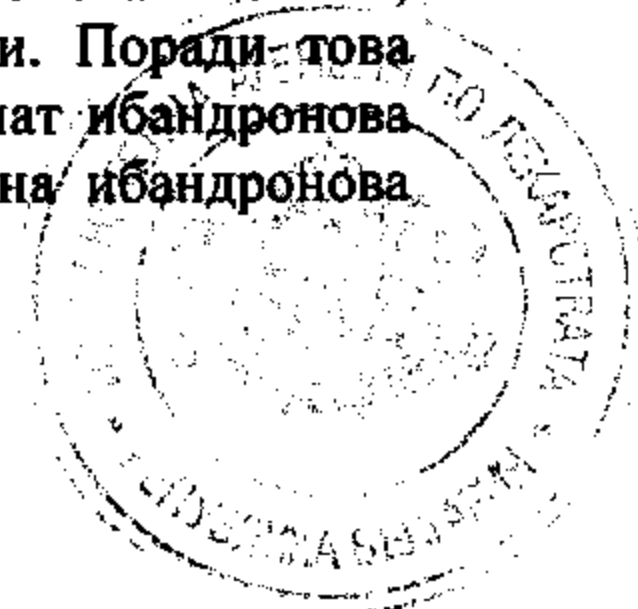
Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

□4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие лекарствен продукт- храна

Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина обикновено се намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций, включително мляко, и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), е възможно да повлияят резорбцията на ибандроновата киселина, което съответства на данните от експерименталните изследвания при животни. Поради това пациентите не трябва да приемат храна през нощта (поне 6 часа) преди да вземат ибандроновата киселина, и трябва да останат гладни в продължение на 1 час след приема на ибандроновата



киселина (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими Р 450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром Р 450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

Калциеви добавки, антиациди и някои лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони

Възможно е хранителни добавки съдържащи калций, антиацидите и някои лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят резорбцията на ибандронова киселина. Поради това пациентите не трябва да приемат други перорални лекарства поне 6 часа преди и 1 час след приема на ибандронова киселина.

Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като прилагането на ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП) и бифосфонати се свързва с поява на стомашно-чревно дразнене, трябва да се обърне особено внимание при едновременната им употреба (вижте точка 4.4).

H2 блокери или инхибитори на протонната помпа

От над 1500 пациенти, включени в клиничното изпитване ВМ 16549, което сравнява схемите на лечение с ибандронова киселина веднъж месечно и веднъж дневно, съответно 14 % и 18 % от пациентите са използвали хистаминови (H2) блокери или инхибитори на протонната помпа в продължение на една и две години. Честотата на проявите от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентите, лекувани с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентите, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

При здрави мъже доброволци и жени в постменопауза интравенозно приложен ранитидин предизвиква увеличение на бионаличността на ибандроновата киселина с около 20 %, вероятно в резултат на намалената киселинност на стомаха. Тъй като, това увеличение е в нормалните граници на допустимото отклонение в бионаличността на ибандроновата киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато ибандронова киселина се прилага заедно с H2-блокери или други активни вещества, които покачват рН-стойността в стомаха.

4.6 Фертилитет, бременност, кърмене

Бременност

Ибандронова киселина е предназначена за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени с детероден потенциал.

Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени.

Потенциалният риск при хора не е известен.

Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ибандронова киселина не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се отделя в кърмата при човека. Проучванията върху кърмещи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение.



Ибандронова киселина не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Няма данни при хора за ефектите на Ибандронова киселина. При проучвания с плъхове при перорално приложение на ибандронова киселина се наблюдава намален фертилитет. При проучвания с плъхове при интравенозно приложение на ибандронова киселина се наблюдава намален фертилитет при високи дневни дози (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Ибандронова киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщавани нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта, стомашно-чревно дразнене, очно възпаление (вж. раздел „Описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са артралгия и грипоподобни симптоми. Тези симптоми се проявяват във връзка с първата доза, обикновено са краткотрайни, леки или умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението, без да налагат лечебни мерки (вж. раздел „Грипоподобно заболяване”).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е представен пълен преглед на известните досега нежеланите реакции.

Безопасността на ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно е оценена в четири плацебо контролирани клинични проучвания върху 1251 пациенти, като по-голяма част от пациентите са набрани от основното тригодишно терапевтично проучване (MF 4411).

При двегодишно изпитване върху жени след менопауза с остеопороза (BM 16549) общата безопасност на ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и тази на ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно са били съвсем сходни. Общият процентен дял на пациентите, които са получили нежелана реакция е 22.7 % и 25.0 % при ибандроновата киселина в доза 150 mg веднъж месечно и 21.5 % и 22.5 % за ибандроновата киселина в доза 2,5 mg веднъж дневно, съответно след една и след две години.. В повечето случаи не се е стигнало до прекратяване на лечението.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и категория честота по MedDRA.

Категориите честота са определени като е използвана следната конвенция: много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000), много редки (<1/10\ 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, възникващи при жени в постменопауза, получаващи Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно по време на фаза III на изпитвания BM16549 и MF4411.

Система Орган	Чести	Нечести	Редки	Много редки
---------------	-------	---------	-------	-------------



Клас				
Нарушения на имунната система		Обостряне на астма	Реакция на свръхчувствителност	Анафилактична реакция/шок*†
Нарушения на нервната система	главоболие	замайване		
Нарушения на очите			Възпаление на очите	
Стомашно-чревни нарушения*	Езофагит, Гастрит, Гастроезофагеална рефлуксна болест, Диспепсия, Диария, Коремна болка, Гадене	Езофагит, включително улцерации на хранопровода или стриктури и дисфагия, повръщане, флатуленция	дуоденит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив		Ангиоедем, оток на лицето, уртикария	Синдром на Stevens-Johnson†, Еритема мултиформе †, Булозен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия, Мускулно-скелетна болка, Мускулни крампи, Мускулно-скелетна скованост	Болки в гърба	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на фемура †	Остеонекроза на челюстта*† остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати).
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*	умора		

*Вижте по-долу допълнителна информация

†открито при постмаркетингово проучване



Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни реакции

Пациенти с предхождаща анамнеза за стомашно-чревно заболяване, включително пациенти с пептична язва без скорошно кървене или хоспитализация, и пациенти с диспепсия или рефлукс, контролирани медикаментозно, са били включени в клиничното изпитване с приложение веднъж месечно. При тези пациенти не е установена разлика в честотата на нежеланите събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при на лечение с доза 150 mg веднъж месечно в сравнение с ежедневното приложение на 2,5 mg.

Грипоподобни симптоми

Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в острата фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, треска, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или болка в костите.

Остеонекроза на челюстта

Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта, основно при пациенти с карцином, лекувани с лекарствени продукти, потискащи костната резорбция, включително ибандронова киселина (вижте точка 4.4). Случаи на остеонекроза на челюстта са съобщавани по време на постмаркетинговия период на ибандронова киселина.

Възпаление на очите

Възпаление на очите като увеит, еписклерит и склерит са съобщавани при прием на ибандронова киселина. В някои случаи, тези събития не отшумяват след спиране на лечението с ибандронова киселина.

Анафилактична реакция / шок

Случаи на анафилактична реакция/шок, включваща фатални събития са съобщавани при пациенти, лекувани интравенозно с ибандронова киселина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” №8

1303 София

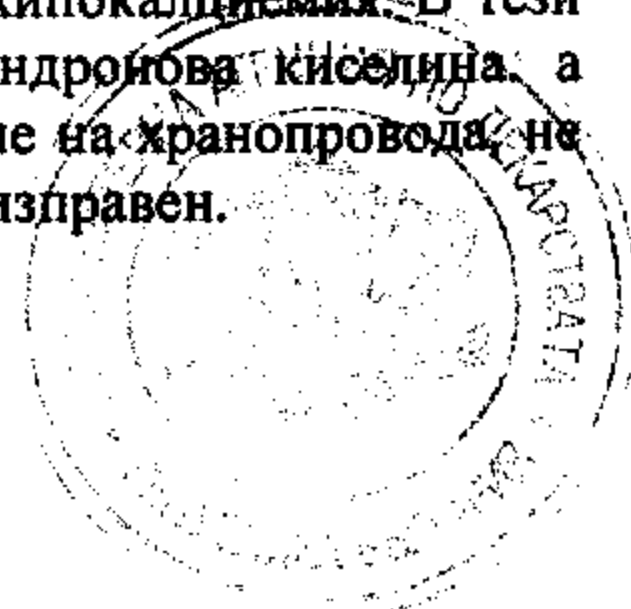
тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране с Ибандронова киселина.

Въз основа на познаването на този клас съединения обаче, предозиране при перорално приложение може да доведе до нежелани реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт (като стомашно разстройство, диспепсия, езофагит, гастрит или язва) или хипокалциемия. В тези случаи трябва да се приема мляко или антиациди за свързване с ибандронова киселина, а нежеланите реакции да се лекуват симптоматично. Поради риск от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвиква повръщане и пациентът трябва да остане напълно изправен.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, Бифосфонати, АТС код: M05B A06

Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е високоактивен бифосфонат, принадлежащ към азот-съдържащата група бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлиява директно формирането на костите. Тя не повлиява набирането на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намалена честота на фрактурите чрез потискане на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. *In vivo* ибандроновата киселина предотвратява експериментално предизвикана костна деструкция, причинена от преустановяване на функциите на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. В млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретирани животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5 000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопороза.

Продължителното ежедневно и интермитентно (с дълги интервали без лекарство) прилагане при плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори при дози в токсичните граници. При хората ефикасността на ибандроновата киселина при ежедневно и интермитентно приложение с интервал без лекарство 9 - 10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предпазване от фрактури.

В експериментални модели с опитни животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за доза-зависимо инхибиране на костната резорбция, включително потискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксиридинолин и кръстосано-свързани N-телопептиди на колаген тип I (NTX)).

В едно проучване фаза I за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получили перорално общо четири дози от 150 mg през 28 дни, инхибирането на серумния СТХ след първата доза е наблюдавано още 24 часа след приема на дозата (средна стойност на инхибиране 28 %), като средното максимално инхибиране (69 %) е наблюдавано 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза средното максимално инхибиране 6 дни след приема на дозата е било 74 % с намаление до средно инхибиране от 56 %, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема подтискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

Клинична ефикасност

Отделните рискови фактори, като напр. ниска костна минерална плътност (КМП/(BMD)), възраст, наличие на предишни фрактури, фамилна анамнеза за фрактури, висока костна обмяна и нисък индекс на телесна маса трябва да се имат предвид при определяне на жените с повишен риск от



фрактури, дължащи се на остеопороза.

Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

Костна минерална плътност (КМП/ BMD)

В едно две годишно, двойно-сляпо, многоцентрово клинично изпитване (BM 16549) на жени в постменопауза с остеопороза (T-score на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб под $-2,5$ SD на изходно ниво) е доказано, че прилагането на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно е поне толкова ефективно за увеличаване на КМП, колкото прилагането на ибандронова киселина 2,5 mg дневно. Това е доказано както при първичният анализ на първата година, така и при потвърдителния анализ на първичните крайни критерии на втората година (Таблица 2).

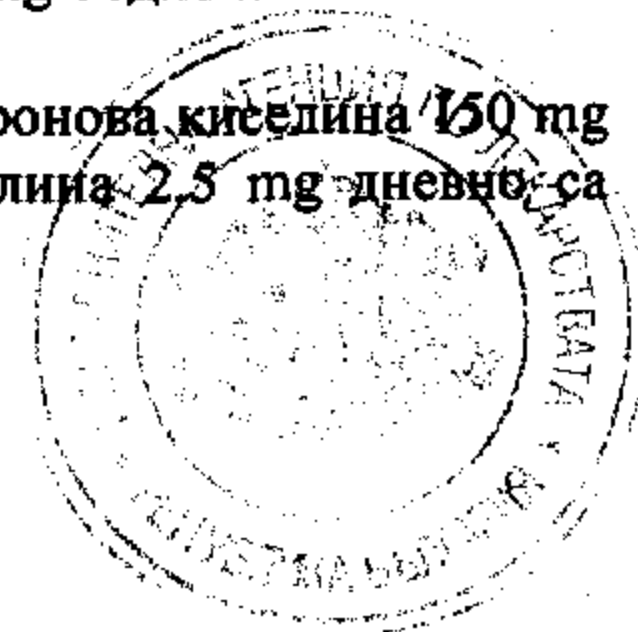
Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП/ BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедро общо, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (при определената според протокола популация) в клинично изпитване BM 16549.

Средни относителни промени от изходното ниво % [95 % CI]	Данни от една година на изпитване BM 16549		Данни от две години на изпитване BM 16549	
	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 318)	ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно (N = 320)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 294)	ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно (N = 291)
КМП на лумбалния отдел на гръбначен стълб L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
КМП на бедро общо	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
КМП на бедрената шийка	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
КМП на трохантера	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Освен това, в проспективен планиран анализ е доказано, че приложението на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно е по-ефективно от лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно за увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година, $p = 0,002$, и след две години, $p < 0,001$.

След една година (първичен анализ) 91,3 % ($p = 0,005$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб висока или равна на изходната (КМП на отговорилите на лечението) в сравнение с 84 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години 93,5 % ($p = 0,004$) и 86,4 % от пациентите, получавали съответно ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За КМП на цяло бедро, 90,0 % ($p < 0,001$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и 76,7 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са



имали КМП по-висока или равна на изходната първа година. След две години 93.4 % ($p < 0.001$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и 78.4 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2.5 mg дневно са имали КМП по-висока или равна на изходната

Като се приеме по-строг критерий, който комбинира КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на бедро общо, 83,9 % ($p < 0,001$) и 65,7 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно съответно, са отговорили на лечението на първата година. На този критерий след две години са отговорили 87,1 % ($p < 0,001$) и 70,5 % от пациентите в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно съответно.

Биохимични маркери на костен обмен

Клинично значимо намаляване на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна от изходното ниво е била – 76 % за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и – 67 % за ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години средната относителна промяна е била – 68 % и – 62 % съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно.

През първата година, 83.5 % ($p = 0.006$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 73.9 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението (определено като средно намаление ≥ 50 % от изходната стойност). След втората година, са отговорили 78.7 % ($p = 0,002$) и 65.6 % от пациентите съответно в групите с приложение на доза съответно 150 mg веднъж месечно и 2,5 mg дневно.

Въз основа на резултатите от клинично изпитване BM 16549, се очаква приложението на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури като на ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

Ибандронова киселина 2,5 mg дневно

В началото на три годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за антифрактурна ефективност (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 3). При това проучване действието на ибандроновата киселина е било оценявано при перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Ибандроновата киселина е прилагана 60 минути преди първия прием на храна или напитка за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата). Изпитването е включвало жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в предменопауза (T-score) на поне един прешлен (L1-L4) и които са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациенти са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2928 пациентки. Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневно приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема на лечение е довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62 % ($p = 0,0001$) за трите години на провеждане на изпитването. Относително намаление на риска с 61 % е наблюдавано след 2 години ($p = 0,0006$). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ($p = 0,056$). Противофрактурният ефект е бил устойчив по време на изпитването. Няма данни за намаляване на ефекта с времето.

Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също намалява значимо с 49 % ($p = 0,011$). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се изразява в статистически значимо по-малкото намаление на ръста в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$).



Таблица 3: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95 % CI)

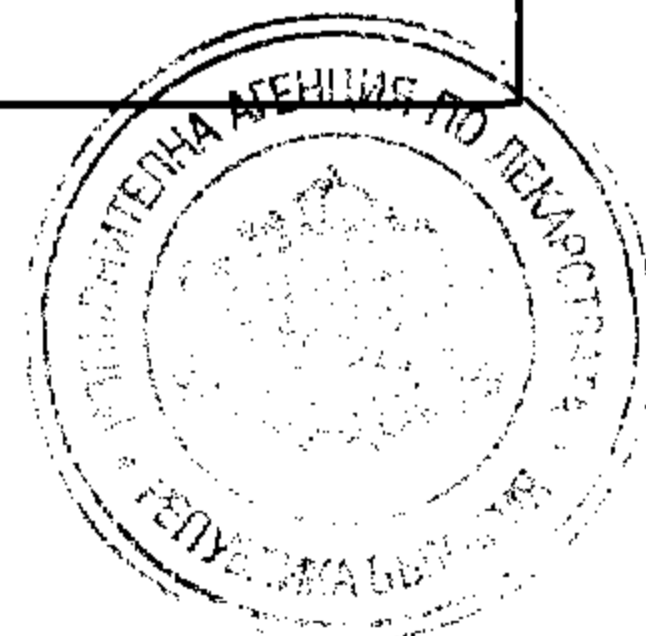
Ефектът от лечението с ибандронова киселина е бил допълнително оценен при анализ на

	Плацебо (N = 974)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 977)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		62 % (40,9, 75,1)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Намаляване на относителния риск от клинична вертебрална фрактура		49 % (14,03, 69,49)
Честота на клинична вертебрална фрактура	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
КМП – средна промяна отнесена към изходната стойност на лумбалния отдел на гръбначния стълб през 3-тата година	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
КМП – средна промяна отнесена към изходната стойност в цяло бедро през 3- тата година	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

субпопулация пациенти, които на изходно ниво са имали КМП T-score под -2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб. Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95 % CI) при пациенти с КМП T- score на изходно ниво под -2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб

	Плацебо (N = 587)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 575)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59 % (34,5; 74,3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Намаляване на относителния риск от клинична вертебрална фрактура		50 % (9,49; 71,91)
Честота на клинична вертебрална фрактура	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
КМП – средна промяна отнесена към изходната стойност на лумбалния отдел на гръбначния стълб през 3-тата година	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
КМП – средна промяна отнесена към изходната стойност на бедро общо през 3-тата година	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)



В клиничното изпитване MF4411, включващо всички пациенти не е установено намаление на невертебралните фрактури, въпреки, че дозата на ибандронова киселина е адаптирана да бъде ефективна при субпопулацията с висок риск (КМП на шийката на бедрената кост T-score < -3.0), при която е установено намаляване на риска от невертебрални фрактури с 69 %.

Ежедневното лечение с 2,5 mg е води до прогресивно увеличение на КМП на вертебралните и невертебралните части на скелета.

Увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години в сравнение с плацебо е било 5.3 % и 6.5 % спрямо изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е било 2.8 % на бедрената шийка, 3.4 % за бедро общо и 5.5 % за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакван модел на потискане до предменопаузални стойности и са достигнали максимално потискане до 3-6 месеца.

Клинически значимо намаление с 50 % на биохимическите маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечение с ибандронова киселина 2,5 mg.

След прекратяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичната степен на повишена костна резорбция от преди лечението, свързана с постменопаузална остеопороза.

Хистологичният анализ на костни биопсии след две и три години на лечение на жени в постменопауза показва кости с нормално качество без данни за дефект в минерализацията.

Педиатрична популация (вижте точка 4.2 и точка 5.2)

Ибандронова киселина не е изследвана при педиатричната популация, поради това няма данни за ефикасността или безопасността при тази популация пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

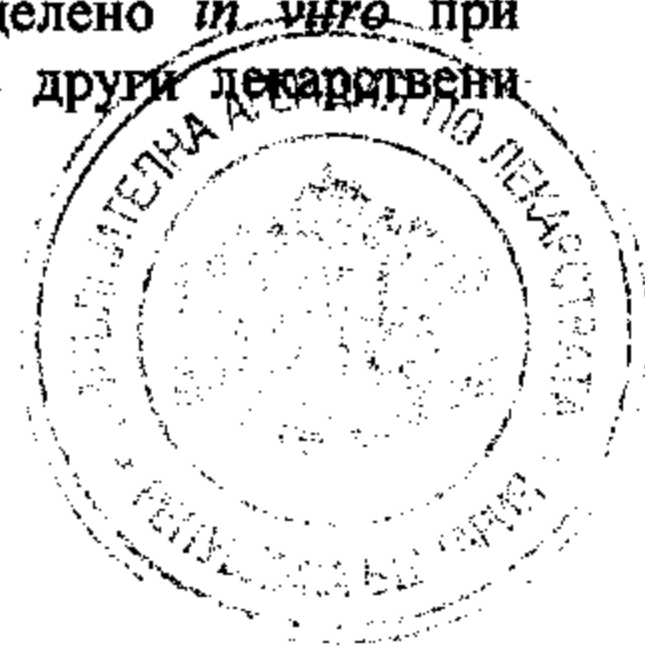
Първичните фармакологични ефекти на ибандроновата киселина върху костта не са директно свързани с действителните плазмени концентрации, което се доказва от различни изследвания при животни и хора.

Абсорбция

Абсорбцията на ибандронова киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт след перорално приложение е бърза и при перорален прием до 50 mg, плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата, като при по-високи дози увеличението е по-голямо от пропорционалното на дозата. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат за 0.5 до 2 часа (средно за 1 час) при прием на гладно и абсолютната бионаличност е около 0.6 %. Степента на абсорбция се влошава, когато лекарството се приема с храна или напитки (освен чиста вода). Бионаличността се намалява с около 90 %, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността, наблюдавана при лица, които са я приемали на гладно. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се приема 60 минути преди първия прием на храна за деня. Бионаличността и нарастването на КМП се намаляват, когато храната или напитките се приемат по-рано от 60 минути след приема на ибандронова киселина.

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се отделя с урината. При хора крайния обем на разпределение е най-малко 90 l и е установено, че количеството на дозата, достигащо до костите, е 40-50 % от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при човека е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това конкурентно взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.



Метаболизъм

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Абсорбираната част на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50 % при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя през бъбреците в непроменена форма. Неабсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира чрез фекалиите в непроменена форма.

Наблюдаваният полуживот е в широки граници, като очевидно крайният полуживот обикновено е в границата от 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на клиничното изпитване, от използваната доза и чувствителността на метода, както при другите бифосфонати, действителният краен полуживот вероятно е значително по-голям. Началните концентрации в плазмата бързо се понижават, като достигат до 10 % от максималните стойности на 3 и 8 часа, съответно след интравенозно или перорално приложение.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък, със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60 % от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъже и жени.

Раса

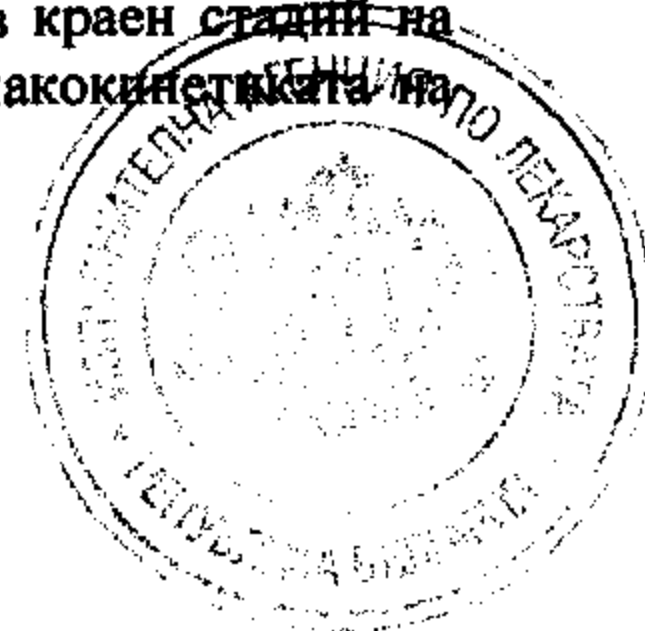
Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с увреждане на бъбреците в различна степен е в линейна зависимост с креатининовия клирънс.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увреждане на бъбреците в лека или умерена степен ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min), както е видно от клиничното изпитване BM 16549, където повечето от пациентите са имали бъбречно увреждане в лека или умерена степен.

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), получавали ежедневно перорално 10 mg ибандронова киселина в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална функция на бъбреците, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0,5 mg общият, бъбречният и екстрареналният клирънс намаляват със съответно 67 %, 77 % и 50 % при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограниченият клиничен опит не се препоръчва приложението на ибандроновата киселина при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина не е оценявана при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, лекувани с други средства освен хемодиализа. Фармакокинетиката на



ибандроновата киселина при такива пациенти не е известна и ибандроновата киселина не трябва да се прилага при тези обстоятелства.

Пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат увреждане на черния дроб. Черният дроб няма съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увреждане на черния дроб.

Пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.2)

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като функция на бъбреците намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. точката за увреждане на бъбреците).

Педиатрична популация (вижте точка 4.2 и точка 5.1)

Няма данни за приложението на ибандроновата киселина в тези възрастови групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане в експериментални опити с кучета само след прилагане на доза многократно по-висока от максималната терапевтична доза при човека, което има малко значение при клиничната употреба.

Мутагенност/карциногенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенност. Изпитванията за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при перорално прилагане на плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани реакции върху развитието на поколение F₁ на плъхове при дози надвиващи най-малко 35 пъти при човек. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били ефектите, наблюдавани при бифосфонатите като клас. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро

Лактоза монохидрат

Кросповидон (E1202)

Целулоза, микрокристална (E460)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Натриев стеарилфумарат

Таблетна обвивка

Поли (винилов алкохол)

Макрогол / ПЕГ 3350

Талк (E553b)



Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

OPA/Al/PVC/Al блистери - 2 години

PVC/PVDC/Al блистери - 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC:Al блистери в картонена кутия, съдържащи 1, 3, 6, 9 или 12 таблетки.

PVC/PVDC: Алуминий блистери в картонена кутия, съдържащи 1, 3, 6, 9 или 12 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20110250

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.04.2011 /13.03.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/11/2016

