

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибандронова киселина Тева 3 mg/3 ml инжекционен разтвор
Ibandronic acid Teva 3 mg/3 ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 3 ml инжекционен разтвор съдържа 3 mg ибандронова киселина (като 3,375 mg ибандронова киселина, моносодиева сол, монохидрат).

Концентрацията на ибандроновата киселина в инжекционния разтвор е 1 mg на ml.

Помощни вещества с известно действие: натрий (по-малко от 1 mmol на доза)
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор.

pH на разтвора е 4,9 – 5,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при постменопаузни жени с повишен фрактурен риск (вж. точка 5.1).

Демонстриран е намален риск от вертебрални фрактури, ефикасност за фрактура на шийката на бедрената кост не е установена.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза ибандронова киселина е 3 mg, приложена като интравенозна инжекция за 15 - 30 секунди, през три месеца.

Оптималната продължителност на лечението с бифосфонати за остеопороза не е определена. Необходимостта от продължително лечение трябва периодично да се оценява отново на базата на ползите и потенциалните рискове на ибандронова киселина върху всеки отделен пациент, особено след 5 повече години употреба.

Пациентите трябва да получават допълнително калций и D (вж. точка 4.4 и точка 4.5)

Ако се пропусне доза, инжекцията трябва да се направи в първия възможен момент. След това инжекциите трябва да се планират на всеки 3 месеца от датата на последната инжекция.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130317
Разрешение №	1-23589, 08-10-2013
Одобрение №	/



Не се налага корекция на дозата за пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и серумен креатинин равен на или под 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) или при креатининов клирънс (измерен или определен) равен или над 30 ml/min.

Инжекция с ибандронова киселина не се препоръчва на пациенти с ниво на серумен креатинин над 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) или с креатининов клирънс (измерен или установен) под 30 ml/min, поради ограничените клинични данни от проучвания включвали такива пациенти (вж. точка 4.4 и точка 5.2)

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа популация

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма релевантно използване на ибандронова киселина при деца, и ибандронова киселина не е проучена при педиатрична популация.

Начин на приложение:

За интравенозно приложение.

Изисква се стриктно спазване на интравенозния път на приложение (вж. точка 4.4).

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или някое от помощните вещества.
- Хипокалциемия (вж. точка 4.4).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неуспешно приложение

Трябва да се внимава да не се прилага инжекцията ибандронова киселина интраартериално или паравенозно, тъй като това може да причини увреждания.

Хипокалциемия

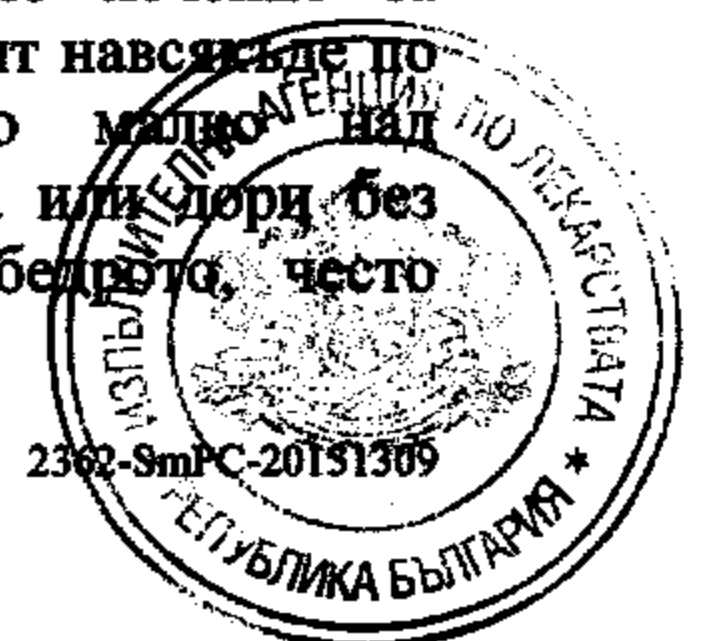
Ибандроновата киселина, както останалите бифосфонати прилагани интравенозно, може да причини преходно повишаване на нивата на серумния калций.

Съществуваща хипокалциемия трябва да бъде коригирана преди започване на лечение с ибандронова киселина инжекция. Други нарушения на костния минерален метаболизъм също трябва да бъдат ефективно лекувани преди започване на лечението с ибандронова киселина инжекция.

Всички пациенти трябва да получат адекватна добавка с калций и витамин Д.

Атипични фрактури на бедрена кост

Атипични субтрохантерни и диафизални феморални фрактури са наблюдавани при лечение с бифосфонати, основно при пациенти на продължително лечение за остеопороза. Трансверзални или къси коси фрактури могат да се развият навсякъде по бедрената кост от непосредствено под малкия трохантер до малко над супракондиларния ръб. Тези фрактури се развиват често след малка или дори без травма, като някои пациенти получават болка в слабините или бедрото, често



съпроводени с характеристиките на стрес фрактури, седмици до месеци преди да се развие пълна фрактура. Фрактурите са често двустранни; поради това противоположната бедрена кост трябва да бъде прегледана при лекувани с бифосфонати пациенти при които има феморална фрактура на ствола.. Често се съобщава за лошо заздравяване на тези фрактури. Спирането на бифосфонатното лечение при пациенти, суспектни за атипична феморална фрактура, трябва да се прецени при оценка на пациента според индивидуална оценка на съотношението полза-риск.

При лечение с бифосфонати, пациентите трябва да бъдат уведомени да съобщават за всяка болка в бедрото или слабините и всеки пациент с такива оплаквания трябва да бъде оценен за непълна феморална фрактура.

Бъбречно увреждане

Пациенти със съпровождащи заболявания или които използват лекарствени продукти с потенциал да причинят нежелани реакции свързани с бъбреците, трябва редовно да бъдат преценявани в хода на лечението, в съответствие с добрата медицинска практика.

Поради ограничения клиничен опит, ибандронова киселина инжекция не се препоръчва за пациенти със серумен креатинин над 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) или с креатининов клирънс под 30 ml/min (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

Остеонекроза на челюстта (ONJ)

Остеонекрозата на челюстта, обикновено свързвана с изваждане на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит) е наблюдавана при пациенти с рак, получаващи схеми на лечение с основно интравенозно прилагани бифосфонати. Много от тези пациенти получават и химиотерапия и кортикостероиди. Остеонекроза на челюстта е наблюдавана при пациенти с остеопороза получавали перорални бифосфонати.

Дентален преглед с подходяща превентивна дейност трябва да се прецени преди лечение с бифосфонати при пациенти със съпровождащи рискови фактори (напр. рак, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди, лоша орална хигиена).

Докато провеждат лечение, тези пациенти трябва да избягват инвазивни зъбни процедури, ако е възможно. За пациенти, развили остеоонекроза на челюстта докато провеждат лечение с бифосфонати, зъбна операция може да обостри състоянието. Пациенти, при които се налагат дентални процедури, няма налични данни предполагащи дали спирането на лечението с бифосфонати намалява риска от остеоонекроза на челюстта. Клиничната преценка на лекуващия лекар трябва да е водеща в плана за лечение на всеки пациент, на базата на индивидуална оценка на отношението риск-полза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитните взаимоотношения не се считат за вероятни, тъй като ибандронова киселина не потиска основните човешки чернодробни изоензими P450 и е доказано, че не индуцира системата на чернодробния цитохром P450 при плъхове. Освен това свързването с плазмените протеини е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* в терапевтични концентрации ибандронова киселина), и така съществува малък потенциал за взаимодействия с други лекарствени продукти поради изместване. Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се предполага



на биотрансформация. Секреторната верига като че ли не включва известни киселинни или основни транспортни системи, участващи в екскрецията на други вещества.

Фармакокинетични проучвания при жени в менопауза показват отсъствие на потенциал за взаимодействия с тамоксифен или хормонална заместваща терапия (естроген).

Не са наблюдавани взаимодействия при едновременното прилагане на мелфалан/преднизон при пациенти с множествен миелом.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достоверни данни за употребата на ибандронова киселина при бременни жени. Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Кърмене

Не е известно дали ибандронова киселина се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при кърмещи плъхове показват наличието на ниски нива ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение.

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

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандронова киселина върху фертилитета при хора. При репродуктивни проучвания с плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При проучвания върху плъхове с интравенозно приложение, ибандроновата киселина понижава фертилитета при много високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на перорално лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1251 пациенти в 4 плацебо контролирани клинични проучвания, като голяма част от пациентите идват от пилотно тригодишно фрактурно проучване (MF4411). Общият профил на безопасност на ибандронова киселина 2,5 mg дневно в тези проучвания е подобна на плацебо.

В пилотното двегодишно проучване на постменопаузни жени с остеопороза (BM16550), общата безопасност на интравенозната инжекция ибандронова киселина 3 mg през 3 месеца и на перорално прилаганата ибандронова киселина 2,5 mg дневно показват сходство. Общата част на пациентите с нежелана реакция е 26,0 % и 28,6 % за ибандронова киселина 3 mg инжекция на 3 месеца съответно след една и след две години. Повечето от нежеланите реакции са леки до умерени. Повечето случаи на нежелана реакция не довеждат до спиране на лечението.

Най-често съобщаваната нежелана реакция е грипоподобно заболяване.

Нежеланите реакции, считани от изследователите за причинно свързани с ибандронова киселина са изброени по-долу по системно-органен клас.

Честотите са определени като чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$). Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени с намаляваща сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при постменопаузни жени получавали ибандронова киселина 3mg инжекция на 3 месеца или ибандронова киселина 2,5 mg дневно в проучванията фаза III BM16550 и MF 4411 и от постмаркетинговия опит.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Нарушения на окото			Очно възпаление*†	
Съдови нарушения		Флебит/ тромбофлебит		
Стомашно-чревни нарушения	Гастрит, диспепсия, диария, коремна болка, гадене, запек			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив		Ангиоедем, подуване/оток на лицето, уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и съединителните тъкани	Артралгия, миалгия, костно-мускулна болка, болка в гърба	костна болка	Атипични субтрохантерни и диафизални феморални фрактури† (нежелана реакция на класа бифосфонати)	Остеонекроза на челюстта*†
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобна болест*, умора	Реакции в мястото на инжектиране, астения		

*Вижте допълнителна информация по-долу

† Идентифицирани при постмаркетинговия опит

Грипоподобна болест

Преходни, грипоподобни симптоми са съобщавани при пациенти, получаващи инжекция ибандронова киселина или ибандронова киселина 3 mg през 3 месеца, обикновено всички свързани с първата доза.

Грипоподобната болест включва събития съобщавани като реакция в остра фаза или симптоми, включително миалгия, артралгия, висока температура, втрисане, главоболие, гадене, загуба на апетит и костна болка. Тези симптоми обикновено са краткотрайни, леки или умерени по интензитет, и преминават при продължаване на лечението без да налагат терапевтични мерки.



Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта е наблюдаван при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето от съобщенията са за пациенти с рак, но такива случаи са наблюдавани и при пациенти, лекувани за остеопороза. Остеонекрозата на челюстта обикновено се свързва с изваждане на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит). Диагноза рак, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди и лоша орална хигиена също се определят за рискови фактори (вж. точка 4.4).

Очно възпаление

Събития на очно възпаление като увеит, еписклерит и склерит са наблюдавани при ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не преминават при спиране на ибандроновата киселина.

4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение на предозиране с ибандронова киселина.

На базата на познанията за този клас съединения, интравенозното предозиране може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Клинично значими понижения на серумните нива на калций, фосфор и магнезия трябва да се коригират съответно чрез интравенозно приложение на калциев глюконат, калиев или натриев фосфат и магнезиев сулфат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за лечение на костни заболявания, бифосфонати
АТС код: M05B A06

Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е мощен бифосфонат от групата на азот-съдържащите бифосфонати, който действа селективно на костната тъкан специфично потиска остеоκластната активност без директно да повлиява на костното формиране. Тя не повлиява на рекрутирането на остеоκласти. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно увеличаване на костната маса и намалена честота на фрактури чрез намаляване на ускорения костен метаболизъм надолу към пременопаузните нива при постменопаузни жени.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичното действие на ибандронова киселина е потискане на костната резорбция. *In vivo*, ибандроновата киселина предотвратява костната деструкция, индуцирана от спиране на гонадалната функция, ретиониди, тумори или туморни екстракти. При млади (бързо растящи) плъхове, ендогенната костна резорбция също се потиска, което води до повишаване до нормална на костната маса в сравнение с нетретираните животни.

Животинските модели потвърждават, че ибандронова киселина е мощен инхибитор на остеоκластната активност. При растящи плъхове, няма данни за увреждане на минерализацията, дори при дози по-високи от 5 000 пъти дозата, необходимо за лечение на остеопороза.



Както ежедневното и интермитентното (с продължителни интервали между дозите) продължително приложение при плъхове, кучета и маймуни се свързва с формирането на нова кост с нормално качество и поддържане на повишена механична сила дори в дози от токсичния диапазон. При хора ефикасността както на ежедневното, така и на интермитентното приложение с интервал на дозиране от 9 - 10 седмици на ибандронова киселина, е потвърдена в клинично изпитване (MF 4411), при което ибандронова киселина показва анти-фрактурна ефикасност.

В животински модели ибандронова киселина предизвиква биохимични промени, показателни за дозо-зависимо потискане на костната резорбция, включително потискане на уринарните биохимични маркери на костно колагеново разграждане (като дезоксипиридинолин, и кръстосано свързани N-телопептиди от типа I колаген (NTX)).

Както ежедневното, така и интермитентното (с интервали без дозиране от 9 - 10 седмици на тримесечие) перорално дозиране, както и интравенозното дозиране на ибандронова киселина при постменопаузни жени, води до биохимични промени, показателни за дозо-зависимо потискане на костна резорбция.

Интравенозната инжекция ибандронова киселина понижава нивата на C-телопептид от алфа веригата на Тип I колаген (CTX) за 3 - 7 от започване на лечението и понижава нивата на остеокалцин за 3 месеца.

След спиране на лечението, има реверсиране към патологичните нива преди лечението с повишена костна резорбция, свързана с постменопаузна остеопороза.

Хистологичният анализ на костните биопсии след две и три години лечение на постменопаузни жени с дози перорално приложена ибандронова киселина 2,5 mg дневно и интермитентно интравенозно дозиране до 1 mg на всеки 3 месеца, показва кост с нормално качество и без показания за а ефект на минерализация. Очаквано понижение на костния метаболизъм, нормално качество на костта и липса на дефекти в минерализацията се наблюдават и след две години лечение с ибандронова киселина 3 mg инжекция.

Клинична ефикасност

Независими рискови фактори, например, ниска КМП, възраст, предходни фрактури, семейна анамнеза за фрактури, висока костна обмяна и нисък индекс на телесна маса трябва да се имат предвид, за идентифициране на жени с повишен риск от остеопоротични фрактури.

Ибандронова киселина 3 mg/3 ml инжекция през 3 месеца

Костна минерална плътност (КМП)

Ибандронова киселина 3 mg интравенозна инжекция, прилагана през 3 месеца, е доказано поне толкова ефективна, колкото и ибандронова киселина 2,5 mg дневно в 2-годишно, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, неинфериорно проучване (BM16550) на постменопаузни жени (1386 жени на възраст 55 - 80) с остеопороза (Лумбални прешлени с T-оценка за КМП под -2,5 SD в началото). Това се показва както от първичния анализ след една година, така и от потвърдителния анализ при крайната точка на втора година (Таблица 2).

Първичният анализ на данните от проучване BM16550 след една година и потвърдителният анализ след 2 години показват неинфериорност на 3 mg на всеки 3 месеца дозирани с инжекция в сравнение със схема с перорално ежедневно приложение на 2,5 mg, по отношение на средно повишение на КМП в лумбални прешлени, общо за бедрена кост, феморална шийка и трохантер (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна спрямо началото в КМП за лумбални прешлени, общо за бедро, феморална шийка и трохантер след една година (първичен анализ) и две години лечение (популация по протокол) в проучване BM 16550.

	Данни от една година в проучване BM 16550		Данни от две години в проучване BM 16550	
	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=377)	инжекция на всеки 3 месеца (N=365)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=334)	Ибандронова киселина 3 mg инжекция през 3 месеца (N=334)
Средни относителни промени спрямо началото % [95% CI]				
КМП на Лумбални прешлени L2-L4	3.8 [3.4, 4.2]	4.8 [4.5, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	6.3 [5.7, 6.8]
КМП общо за бедрена кост	1.8 [1.5, 2.1]	2.4 [2.0, 2.7]	2.2 [1.8, 2.6]	3.1 [2.6, 3.6]
КМП феморална шийка	1.6 [1.2, 2.0]	2.3 [1.9, 2.7]	2.2 [1.8, 2.7]	2.8 [2.3, 3.3]
КМП трохантер	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.2, 4.4]	3.5 [3.0, 4.0]	4.9 [4.1, 5.7]

Освен това ибандронова киселина 3 mg инжекция на всеки 3 месеца е доказано супериорна пред перорална ибандронова киселина 2,5 mg дневно за повишаване на КМП на гръбначни прешлени в проспективно планиран анализ на първата година, $p < 0,001$, и на втората година, $p < 0,001$.

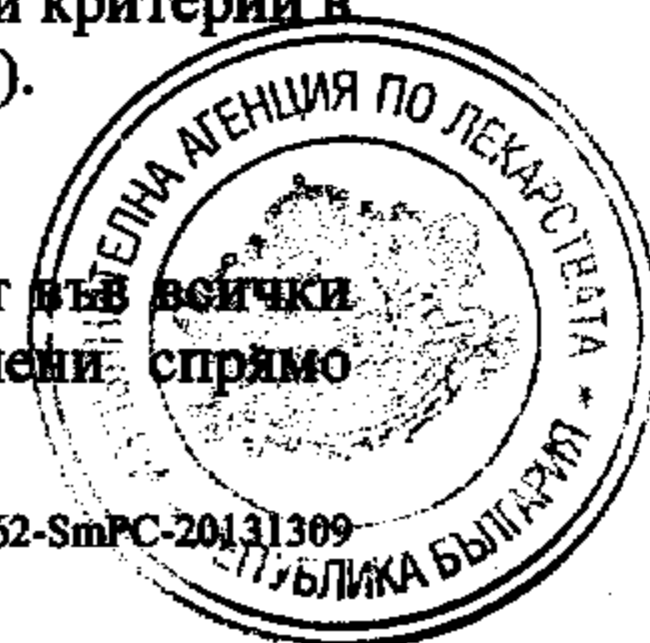
За КМП на лумбални прешлени, 92,1 % от пациентите, получавали 3 mg инжекция на всеки 3 месеца повишават или поддържат своята КМП след 1 година лечение (т.е. са респондери) в сравнение с 84,9 % от пациентите, получавали перорално 2,5 mg дневно ($p=0,002$). След 2 години лечение, 92,8 % от пациентите, получавали 3 mg инжекции и 84,7 % от пациентите, получавали 2,5 mg перорално лечение, са с повишена или запазена КМП за лумбални прешлени ($p=0,001$).

КМП общо за бедрена кост при 82,3 % от пациентите на 3 mg инжекция на всеки 3 месеца са респондери в края на първата година, в сравнение със 75,1 % от пациентите на 2,5 mg дневно перорално ($p=0,02$). След 2 години лечение, 85,6 % от пациентите, получавали 3 mg инжекции и 77,0 % от пациентите, получавали 2,5 mg перорално лечение, са с повишена или запазена КМП общо за бедрена кост ($p=0,001$).

Частта от пациенти, увеличили или запазили своята КМП в края на първата година общо за бедрена кост и лумбални прешлени е 76,2 % в рамото, получавало 3 mg инжекция през 3 месеца и 67,2 % в рамото, получавало 2,5 mg дневно перорално ($p=0,007$). След две години, 80,1 % и 68,8 % от пациентите отговарят на този критерий в рамото на 3 mg инжекция всеки 3 месеца и рамото с 2,5 mg дневно ($p=0,001$).

Биохимични маркери на костната обмяна

Клинично значими понижения на нивата на серумния СТХ се наблюдават във всички измерени времеви точки. На 12-ия месец средните относителни промени спрямо



началото са -58,6 % за схемата с интравенозна инжекция от 3 mg на всеки 3 месеца и -62,6 % за схемата с перорално 2,5 mg дневно. В допълнение, 64,8 % от пациентите на 3 mg инжекция през всеки 3 месеца са идентифицирани като респондери (определя се с понижение ≥ 50 % спрямо базовата стойност), в сравнение с 64,9 % от пациентите на 2,5 mg дневно перорално. Понижението на серумния СТХ се поддържа през периода от 2 години, като повече от половината от пациентите са идентифицирани като респондери и в двете групи за лечение.

На базата на резултатите от проучване BM 16550, ибандронова киселина 3 mg интравенозна инжекция, прилагана на всеки 3 месеца, се очаква да бъде най-малкото също толкова ефективна в предотвратяване на фрактурите, колкото и пероралните схеми с ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

Ибандронова киселина 2,5 mg дневно таблетки

В началното, тригодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фрактурно проучване (MF 4411), се наблюдават статистически и медицински значимо понижение на честотата на нови рентгенографски морфометрични и клинични вертебрални фрактури (таблица 3). В това проучване ибандронова киселина се оценява в перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като експлораторна схема. Ибандроновата киселина се приема 60 минути преди първо хранене или напитка за деня (период на гладуване след дозиране). В проучването са включени жени на възраст 55 до 80 години, които са най-малко 5 години след менопауза, имат КМП на лумбални прешлени -2 до -5 SD под пременопаузната средна (Т-оценка) в най-малко един прешлен [L1-L4], и имат една до четири предходни вертебрални фрактури. Всички пациентки получават 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е оценена при 2 928 пациенти. Ибандронова киселина 2,5 mg прилагана ежедневно, показва статистически и медицински значимо понижение в честотата на новите вертебрални фрактури. Тази схема намалява честотата на нови рентгенографски вертебрални фрактури с 62 % ($p=0,0001$) за тригодишния период на проучването. Относително снижение на риска от 61 % се наблюдава след 2 години ($p=0,0006$). Няма статистически значима разлика след 1 година лечение ($p=0,056$). Анти-фрактурният ефект е постоянен през цялото проучване. Няма данни за отслабване на ефекта във времето.

Честотата на клиничните вертебрални фрактури е също значително понижена с 49 % след 3 години ($p=0,011$). Силният ефект върху вертебралните фрактури допълнително се отразява и върху статистически значимото понижение на загубата на ръст в сравнение с плацебо ($p<0,0001$).



Таблица 3: Резултати от 3 годишно фрактурно проучване MF 4411 (% , 95 % CI)

	Плацебо (N=974)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=977)
Намаление на относителния риск Нови морфометрични вертебрални фрактури		62 % (40.9, 75.1)
Честота на нови морфометрични вертебрални фрактури	9.56 % (7.5, 11.7)	4.68 % (3.2,6.2)
Намаление на относителния риск на клиничните вертебрални фрактури		49 % (14.03, 69.49)
Честота на клиничните вертебрални фрактури	5.33 % (3.73, 6.92)	2.75 % (1.61, 3.89)
КМП – средна промяна относно базова стойност за лумбални прешлени на 3 година	1.26 % (0.8, 1.7)	6.54 % (6.1, 7.0)
КМП – средна промяна относно базова стойност за бедрена кост на 3 година	-0.69 % (-1.0, -0.4)	3.36 % (3.0, 3.7)

Терапевтичният ефект на ибандронова киселина е допълнително оценен в анализ на подпопулация пациенти, с базова стойност за лумбални прешлени за КМП Т-оценка под -2,5 (Таблица 4). Рискът от вертебрални фрактури съответства на наблюденията при общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3 годишно фрактурно проучване MF 4411 (% , 95 % CI) за пациенти с КМП Т-оценка за лумбални прешлени под -2,5 в началото

	Плацебо (N=587)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=575)
Намаление на относителния риск Нови морфометрични вертебрални фрактури		59 % (34.5, 74.3)
Честота на нови морфометрични вертебрални фрактури	12.54 % (9.53, 15.55)	5.36 % (3.31, 7.41)
Намаление на относителния риск на клиничните вертебрални фрактури		50 % (9.49, 71.91)
Честота на клиничните вертебрални фрактури	6.97 % (4.67, 9.27)	3.57 % (1.89, 5.24)
КМП – средна промяна относно базова стойност за лумбални прешлени на 3 година	1.13 % (0.6, 1.7)	7.01 % (6.5, 7.6)
КМП – средна промяна относно базова стойност за бедрена кост на 3 година	-0.70 % (-1.1, -0.2)	3.59 % (3.1, 4.1)

В общата пациентска популация на проучване MF4411, не се наблюдава намаление на невертебралните фрактури, обаче ибандронат изглежда ефективен при високо рискова подпопулация (КМП Т-оценка за феморална шийка < -3,0), където се наблюдава намаление на невертебралния фрактурен риск с 69%.

Ежедневното лечение с 2,5 mg таблетки води до прогресивно покачване на КМП във вертебрални и невертебрални части от скелета.

Тригодишното повишение на КМП на лумбални прешлени в сравнение с плацебо е 5,3 % и 6,5 % в сравнение с началото. Повишението за бедрена кост спрямо началото е 2,8 % при шийката, 3,4 % общо за бедрена кост и 5,5 % при трохантер.

Биохимичните маркери на костната обмяна (като уринарен СТХ и серумен остеокалцин) показват очаквания модел на понижение до пременопаузни нива и достига максимум за период от 3-6 месеца използване на 2,5 mg ибандронова киселина всеки ден.

Клинично значимо понижение от 50 % в биохимичните маркери на костната резорбция се наблюдава на първия месец след започване на лечението с ибандронова киселина 2,5 mg.



Педиатрична популация

Ибандроновата киселина не е проучвана при педиатрична популация, поради което няма данни за ефикасност и безопасност за тази популация пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Основните фармакологични ефекти на ибандронова киселина са върху костите и не са директно свързани с действителната плазмена концентрация, което е видно от редица проучвания при животни и хора. Плазмените концентрации на ибандронова киселина нарастват дозо-пропорционално след интравенозно приложение на 0,5 mg до 6 mg.

Абсорбция

Неприложимо.

Разпределение

След начална системна експозиция, ибандронова киселина бързо се свързва с костта и се екскретира в урината. При хора предполагаемият обем на разпределение е най-малко 90 l, а количеството от дозата, достигнало до костта, се оценява на 40 – 50 % от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини в човешка плазма е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* в терапевтични концентрации ибандронова киселина), и така съществува малък потенциал за взаимодействия с други лекарствени продукти поради изместване.

Биотрансформация

Няма данни за метаболизиране на ибандронова киселина при животни и хора.

Елиминиране

Ибандроновата киселина се отстранява от кръвообращението чрез костна абсорбция (оценена на 40 – 50 % при постменопаузни жени) а останалата част се елиминира непроменена с бъбреците.

Диазонът на наблюдаваните полуживоти е широк, като определеният терминален полу-живот е като цяло в диапазона 10 - 72 часа. Тъй като изчислените стойности са в голяма степен функция на продължителността на проучването, използваната доза, и чувствителността на метода, действителният терминален полу-живот е вероятно значително по-дълъг, както останалите бифосфонати. Ранните плазмени нива спадат бързо, като достигат 10 % от пиковата стойност до 3 и 8 часа след съответно интравенозно и перорално приложение.

Общият клирънс на ибандронова киселина е нисък, със средни стойности в диапазона 84 - 160 ml/min. Бъбречен клирънс (около 60 ml/min при здрави постменопаузни жени) е 50 - 60 % от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Разликата между предполагаемия общ и бъбречен клирънс се счита, че отразява поемането в костта.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

Фармакокинетичните параметри на ибандронова киселина са сходни при мъже и жени.



Раса

Няма данни за някакви клинично значими междуетнически разлики по отношение на азиатци и европейци в диспозицията на ибандронова киселина. Има малко данни за пациенти с африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Бъбречният клирънс на ибандронова киселина при пациенти с различно по степен на проява бъбречно увреждане е свързана с креатининовия клирънс (CL_{Cr}).

Не се налага корекция на дозата за пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} равен на или над 30 ml/min).

Участници с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} под 30 ml/min) получавали ежедневно перорално 10 mg ибандронова киселина 21 дни, имат 2 - 3 пъти по-високи плазмени концентрации от участници с нормална бъбречна функция, а общият клирънс на ибандронова киселина е 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0,5 mg ибандронова киселина, общият, бъбречният и небъбречният клирънс спадат съответно с 67 %, 77 % и 50 %, при участници с тежко бъбречно увреждане, но няма понижение в поносимостта свързана с нарасналата експозиция. Поради ограничения клиничен опит, ибандронова киселина не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандронова киселина при пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза е оценена само при малък брой пациенти на хемодиализа, поради което фармакокинетиката на ибандронова киселина при пациентите, които не са на хемодиализа, не е известна. Поради ограничените налични данни, ибандронова киселина не трябва да се използва при всички пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза.

Пациенти с чернодробно увреждане:

Няма фармакокинетични данни за ибандронова киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе значителна роля в клирънса на ибандронова киселина, която не се метаболизира, а отделя с бъбречна екскреция и поемане в костта. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Старческа популация

При мултивариационен анализ, не е установено възрастта да бъде независим фактор за някой от проучваните фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция с възрастта отслабва, това е единственият фактор, който трябва да се има пред вид (вижте точката за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация

Няма данни за използването на ибандронова киселина при тези възрастови групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсични ефекти като прояви на бъбречно увреждане, се наблюдават при кучета само при въздействие, което се счита за значително по-голямо от максималното при хора, което е показателно за несъщественото му значение за клиничното приложение.

Мутагенност/Карциногенност:

Не се наблюдава добавяне на карциногенен потенциал. Изследванията за генотоксичност не разкриват доказателства за генетичната активност на ибандроновата киселина.



Репродуктивна токсичност:

Специфични проучвания за 3-месечни схеми на дозиране, не са правени. В проучвания със схема с ежедневно i.v. дозиране, няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандронова киселина при плъхове и зайци. Повишаването на телесното тегло е по-слабо при F1 новородени при плъхове. При репродуктивни проучвания с плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета, изразяващи се в повишени преимплантационни загуби при дозови нива от 1 mg/kg/ден и по-високи. Репродуктивни проучвания при плъхове с интравенозно приложение показват, че ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg/ден и намалява фертилитета при мъжките плъхове при дози 1 mg/kg/ден, а при женските при 1,2 mg/kg/ден. Други нежелани реакции на ибандронова киселина в проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове, са като наблюдаваните при бифосфонатите като клас. Те включват намален брой места с имплантация, смущение на естественото раждане (дистокия) и повишаване на висцералните вариации (синдром на тазов бъбрек уретер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид (E524) (за корекция на рН),
Ледена оцетна киселина (E260)
Натриев ацетат трихидрат
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнени спринцовки (3 ml) от безцветно стъкло тип I, съдържащи 3 ml инжекционен разтвор.

Опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла за инжекция

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Когато продуктът се прилага в съществуваща система за интравенозна инфузия, инфузатът трябва да се ограничи до изотоничен физиологичен разтвор или 5 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза. Това важи и за разтвори използвани за промиване на бъртерфлайки и други изделия.



Неизползваният инжекционен разтвор, спринцовката и иглата за инжекция трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби.

Изхвърлянето на фармацевтични продукти в околната среда трябва да се свежда до минимум.

Следващите точки трябва да се съблюдават стриктно по отношение употребата и изхвърлянето на спринцовки и други остри медицински предмети:

- Иглите и спринцовките никога не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнери за остри предмети (за изхвърляне на отпадъци, с непробиваеми стени).
- Съхранявайте контейнера на място недостъпно за деца.
- Поставянето на контейнери за остри отпадъци в битовите отпадъци трябва да се избягва.
- Изхвърляйте пълния контейнер съгласно местните изисквания и инструкциите на Вашия лекар

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н. В. Гогол 15, ет.1, 1124 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

