

## 1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибандронова киселина Алвоген 3 mg предварително напълнена спринцовка инжекционен разтвор

Ibandronic acid Alvogen 3 mg pre-filled syringe solution for injection

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Национална администрация на продуктите - Приложение 1	
Идентификационен номер на продукта: 2022163	
Регистрационен номер: 38058	Дата на издаване: 07-06-2007
Дистрибуторски номер: /	

## 2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощни вещества с известен ефект: 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.

Разтворът е с pH 4,9 – 5,5.

## 4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при постменопаузални жени с повишен 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

На пациентите, лекувани с ибандронова киселина, трябва да се даде листовка и напомняща карта на пациента.

#### Дозировка:

Препоръчаната доза ибандронова киселина е 3 mg, приложена под формата на интравенозна инжекция в продължение на 15 – 30 секунди през 3 месеца.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преоценява периодично въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на ибандронова киселина индивидуално за всеки пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

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

Ако се пропусне доза, инжекцията трябва да се приложи при първа възможност. След това инжекциите трябва да се планират на всеки 3 месеца от датата на последната инжекция.

#### Специални популации



#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане, когато серумният креатинин е  $\leq 200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или когато креатининовият клирънс (измерен или изчислен) е  $\geq 30 \text{ ml/min}$ .

Ибандронова киселина инжекционен разтвор не се препоръчва за употреба при пациенти, които имат серумен креатинин над  $200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или креатининов клирънс (измерен или изчислен) под  $30 \text{ ml/min}$ , поради ограничените клинични данни от проучвания, в които участват пациенти от тези групи (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

#### *Пациенти в старческа възраст*

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

#### *Педиатрична популация*

Тъй като няма съответно приложение на ибандроновата киселина при деца, лекарственият продукт не е проучван при педиатричната популация.

#### Начин на приложение:

За интравенозно приложение.

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

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Грешки в начина на приложение*

Трябва да се внимава ибандронова киселина инжекционен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до увреждане на тъканите.

#### *Хипокалциемия*

Ибандроновата киселина, подобно на другите бифосфонати за интравенозно приложение, може да предизвика преходно намаление на серумните нива на калция.

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с инжекционна форма на ибандронова киселина. Други нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва ефективно да се лекуват преди началото на лечението с ибандронова киселина инжекционен разтвор.

Всички пациенти трябва да получават подходящо допълнително количество калций и витамин D.

#### *Анафилактична реакция/шок*

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато ибандронова киселина се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

#### *Бъбречно увреждане*



Пациентите със съпътстващи заболявания, или които използват лекарствени продукти с потенциал за нежелани лекарствени реакции върху бъбреците, трябва да се преглеждат редовно по време на лечението в съответствие с добрата медицинска практика.

Поради ограничения клиничен опит, ибандронова киселина инжекционен разтвор не се препоръчва при 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).

#### *Пациенти със сърдечно увреждане*

Трябва да се избягва прекомерна хидратация при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

#### *Остеонекроза на челюстта*

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или започването на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устната кухина.

Преди лечение с ибандронова киселина, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на индивидуалния риск от развитие на ОНЧ :

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди ,химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия в областта на шията и главата
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване , инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъб)

По време на лечение с ибандронова киселина всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, незаздравяващи рани или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на ибандронова киселина.

Терапевтичният план при пациенти, които развият ОНЧ, трябва да бъде изготвен при тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит в лечението на ОНЧ. При възможност, трябва да се обмисли временно преустановяване на лечението със ибандронова киселина до отзвучаване на симптомите и намаляване на съпътстващите рискови фактори

#### Остеонекроза на външния слухов канал

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов канал при приложение на бифосфонати, предимно във връзка с продължителна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, получаващи бифосфонати, със симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

#### *Атипични фрактури на фемура*



Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или коси по конфигурация фрактури може да настъпят навсякъде по дължината на фемура от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на такава, а някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща характерната за стрес фрактурите болка, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на бедрената кост. Често фрактурите са билатерални, следователно при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са претърпели разместена фрактура на тялото на бедрената кост трябва да се изследва контралатералният фемур. Съобщава се за трудно зарастване на тези фрактури. При пациенти със съмнения за атипична фрактура на фемура трябва да се обмисли прекратяване на терапията с бифосфонати докато се провежда изследването на пациента, въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

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

#### Помощни вещества с известно действие

Ибандроновата киселина 3 mg инжекционен разтвор практически не съдържа натрий.

#### **4.5        Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Счита се, че метаболитни взаимодействия не са вероятни, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни P450 изоензими при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове. Освен това, свързването с плазмените протеини е приблизително 85% - 87% (определено *in vitro* при терапевтични концентрации на ибандроновата киселина) и поради това потенциалът за взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащ се на изместване, е малък. Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация. Секреторният път изглежда не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други лекарствени вещества.

Проучвания на фармакокинетичните взаимодействия при постменопаузални жени показват липсата на потенциал за взаимодействия с тамоксифен или хормоно-заместителна терапия (естроген).

Не са наблюдавани взаимодействия при едновременно прилагане с мелфалан/преднизолон при пациенти с мултиплен миелом.

#### **4.6        Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Липсват достатъчно данни от употребата на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучвания при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ибандроновата киселина не трябва да се използва по време на бременност.

##### **Кърмене**

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

Ибандроновата киселина не трябва да се прилага в периода на кърмене.

##### **Фертилитет**

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хората. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ибандроновата киселина намалява фертилитета. В



проучвания при плъхове при интравенозно приложение ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на пероралното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1251 пациенти, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични изпитвания, като по-голямата част от пациентите са от пилотното 3-годишно клинично изпитване за антифрактурна ефективност (MF4411). Общият профил на безопасност на ибандронова киселина 2,5 mg дневно във всички тези проучвания е подобен на този на плацебо.

В пилотното двугодишно изпитване при постменопаузални жени с остеопороза (BM16550) общият профил на безопасност на интравенозно (3 mg през 3 месеца) и перорално (2,5 mg дневно) приложение на ибандронова киселина е подобен. Общият процент на пациентите получили нежелана реакция е бил 26,0% и 28,6% за ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца съответно след една и две години. Повечето нежелани реакции са били леки до умерени по интензитет. В повечето случаи нежеланите реакции не са довели до прекратяване на лечението.

Най-често съобщаваната нежелана реакция е грипоподобно заболяване.

Нежеланите реакции, за които изследователите считат, че съществува причинно-следствена връзка с ибандроновата киселина са изброени по-долу по системо-органен клас.

Според честотата се определят като чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ) и редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, възникващи при постменопаузални жени, получаващи 3 mg ибандронова киселина инжекционен разтвор през 3 месеца или ибандронова киселина 2,5 mg дневно при фаза III изпитванията BM 16550 и MF 4411 и при постмаркетинговия опит.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Нарушения на очите			Очно възпаление*†	
Съдови нарушения		Флебит / тромбофлебит		
Стомашно-чревни нарушения	Гастрит, Диспепсия, Диария, Коремна болка, Гадене, Констипация			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив		Ангиедем, Подуване на лицето / едем, Уртикария	



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения	Артралгия, Миалгия, Мускулно-скелетна болка, Болка в гърба	Болка в костите	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелана лекарствена реакция при клас бифосфонати)	Остеонекроза на челюстта*† Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати) †
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*, Умора	Реакции на мястото на инжектиране, Астения		

\*Вижте допълнителната информация по-долу.

†Наблюдаван при постмаркетинговия опит.

#### *Грипоподобно заболяване*

Съобщават се преходни, грипоподобни симптоми при пациенти, на които е прилагана 3 mg ибандронова киселина като интравенозна инжекция през 3 месеца, обикновено във връзка с първата доза.

Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция на острата фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, треска, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит и костна болка. Такива грипоподобни симптоми обикновено са краткотрайни, леки или умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението, без да се налагат лечебни мерки.

#### *Остеонекроза на челюстта*

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

#### *Очно възпаление*

При лечение с ибандронова киселина се съобщава за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандроновата киселина.

## 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с ибандронова киселина.

Въз основа на познанието за този клас съединения обаче, интравенозното предозиране може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Клинично значимите намаления на серумните нива на калций, фосфор и магнезий трябва да се коригират чрез интравенозно приложение съответно 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 високоактивен бифосфонат, принадлежащ към азот-съдържащата група бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлияват директно формирането на костите. Тя не повлиява възстановяването 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 индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложение 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 високоактивен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори при 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 свързано с образуване на нова костна тъкан с нормално качество и запазена 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.

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

При постменопаузални жени както ежедневните, интермитентни (с интервал без лекарство 9 – 10 седмици на тримесечие) перорални дози, така и интравенозните дози ибандронова киселина предизвикват биохимични промени, показателни за дозо-зависимо инхибиране на костната резорбция.

Интравенозно инжектиране на ибандроновата киселина намалява нивата на серумния С-телопептид на алфа веригата на колаген тип I (CTX) в рамките на 3 – 7 дни след започване на лечението и намалява нивата на остеокалцин в рамките на 3 месеца.

След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичните нива на повишена костна резорбция преди лечението, свързана с постменопаузална остеопороза.

Хистологичното изследване на костни биопсии след две и три години на лечение на постменопаузални жени с перорално приложени дози ибандронова киселина 2,5 mg дневно и интермитентно интравенозно приложение на дози до 1 mg през 3 месеца показва кости с нормално качество без данни за дефект в минерализацията. Очаквано намаление на костната обмяна, нормално качество на костите и липса на дефекти на минерализацията са наблюдавани също и след две години на лечение с ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор.

#### Клинична ефикасност



С цел определяне на жените с повишен риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, трябва да се вземат предвид независимите рискови фактори, като например ниска КМП, възраст, наличие на предишни фрактури, фамилна анамнеза за фрактури, засилена костна обмяна и нисък индекс телесна маса.

### Ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца

#### *Костна минерална плътност (КМП)*

В 2-годишно, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово клинично изпитване (BM 16550) за доказване на не по-ниска ефективност при постменопаузални жени (1386 жени на възраст 55 - 80 години) с остеопороза (Т-скор на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 SD на изходно ниво) е доказано, че ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор за интравенозно приложение, прилаган през 3 месеца, е поне толкова ефективен колкото ибандронова киселина 2,5 mg перорално дневно. Това е демонстрирано при първичния анализ на първата година и при потвърдителния анализ на крайната точка на втората година (Таблица 2).

Първичният анализ на данните от изпитване BM 16550 на първата година и потвърдителният анализ на втората година показват не по-ниска ефективност на схемата на лечение с 3 mg, инжектирани през 3 месеца, в сравнение със схемата на лечение с 2,5 mg дневно перорално по отношение на средното увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, цялата бедрена кост, шийката на бедрената кост и трохантера (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, цялата бедрена кост, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (при определената според протокола популация) при изпитване BM 16550.

Средни относителни промени от изходното ниво % [95 % CI]	Данни от една година на изпитване BM 16550		Данни от две години на изпитване BM 16550	
	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 377)	инжекционен разтвор през 3 месеца (N = 365)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 334)	ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца (N = 334)
КМП на лумбалния отдел на гръбначен стълб 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 в цялата 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 на шийката на бедрената кост	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 на трохантера	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, в проспективен планиран анализ е доказано, че приложението на ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца е по-ефективно от лечение с ибандронова киселина 2,5 mg перорално дневно за увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година,  $p < 0,001$ , и след две години,  $p < 0,001$ .

След една година от лечението 92,1% от пациентите, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца, са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб по-голям или равен на изходната КМП (т.е. са отговорили на лечението) в сравнение с 84,9% от пациентите, получаващи ибандронова киселина 2,5 mg перорално дневно ( $p = 0,002$ ). След две години на лечение 92,8% от пациентите, получаващи 3 mg инжекционен разтвор и 84,7% от тези,





получаващи 2,5 mg перорално лечение са имали по-голяма или равна КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб ( $p = 0,001$ ).

По отношение на КМП в цялата бедрена кост, 82,3% от пациентите, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца са отговорили на лечението на първата година, в сравнение със 75,1% от получаващите 2,5 mg дневно перорално ( $p = 0,02$ ). След две години на лечение, 85,6% от пациентите получаващи 3 mg инжекционен разтвор и 77,0% от тези, получаващи 2,5 mg перорално лечение са имали по-голяма или равна КМП на цялата бедрена кост ( $p = 0,004$ ).

Процентът на пациентите, които на първата година са повишили или запазили КМП както на лумбалния отдел на гръбначния стълб, така и в цялата бедрена кост е бил 76,2% в групата с приложение на 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца и 67,2% в групата с перорално приложение на 2,5 mg дневно ( $p = 0,007$ ). След 2 години лечение на този критерий са отговорили съответно 80,1% и 68,8% от пациентите в групата с приложение на 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца и пациентите в групата с 2,5 mg дневно ( $p = 0,001$ ).

#### *Биохимични маркери на костен обмен*

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички времеви точки на измерване. Медианната относителна промяна от изходното ниво след една година е била съответно 58,6% за интравенозното приложение на 3 mg през 3 месеца и 62,6% за 2,5 mg перорално дневно. В допълнение е установено, че 64,8% от пациентите, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца са отговорили на лечението (определено като намаление  $\geq 50\%$  от изходните стойности), в сравнение с 64,9% от пациентите, получаващи 2,5 mg дневно перорално. В продължение на 2 години е поддържано намаляване на серумния СТХ, като повече от половината от пациентите в двете терапевтични групи са идентифицирани като отговорили на лечението.

Въз основа на резултатите от клинично изпитване BM 16550 се очаква приложението на ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури като на ибандронова киселина 2,5 mg перорално дневно.

#### Ибандронова киселина 2,5 mg дневно таблетки

При началното 3-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 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 включва жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза, с КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб - 2 до - 5 SD под средното за предменопаузални жени (Т-скор) на поне един прешлен (L1-L4) и които имат една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациенти са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е оценявана при 2928 пациенти. Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневен 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 ( $p = 0,056$ ). Антифрактурният ефект е бил устойчив по време на изпитването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето.

След 3 години честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намаляла значимо с 49% ( $p = 0,011$ ). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се



отразява в статистически значимо намаление на загубата на ръст в сравнение с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

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

	Плацебо (N = 974)	ибандронов 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)
Намаление 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 по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб в година 3	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на цялата бедрена кост в година 3	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

Ефектът от лечението с ибандроника е допълнително оценен при анализ на субпопулацията пациенти, които на изходно ниво са имали КМП Т-скор под - 2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб (Таблица 4). В голяма степен намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало на този за общата популация.

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

	Плацебо (N = 587)	ибандроника 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	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)



доказани вертебрални фрактури		
Намаление 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 по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб в година 3	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на цялата бедрена кост в година 3	-0,70% (-1,1, - 0,2)	3,59% (3,1 4,1)

Не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в клиничното изпитване MF 4411, но ежедневното приложение на ибандронова киселина изглежда ефективно при субпопулацията с висок риск (КМП на шийката на бедрената кост T-скор < -3,0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69%.

Ежедневното лечение с 2,5 mg таблетки е довело 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 5,3% и 6,5% спрямо изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е 2,8% на бедрената шийка, 3,4% за цялата бедрена кост и 5,5% за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очаквания модел на супресия до предменопаузални нива и са достигнали максимална супресия за период от 3 до 6 месеца при прилагане на 2,5 mg ибандронова киселина дневно.

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.

#### Педиатрична популация

Ибандроновата 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. Плазмените концентрации на ибандроновата киселина нарастват пропорционално на дозата след интравенозно приложение на 0,5 mg до 6 mg.

#### Абсорбция

Неприложимо

#### Разпределение



След първоначалната системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При човека, привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството от дозата, което достига до костите е 40 - 50% от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини е приблизително 85% - 87% (определено *in vitro* при терапевтични концентрации), поради което взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

Ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40 - 50% при постменопаузални жени), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците.

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки, като терминалният полуживот обикновено е в границата от 10 – 72 часа. Тъй като до голяма степен изчислените стойности зависят от продължителността на клиничното изпитване, приложената доза и чувствителността на метода, както при другите бифосфонати, действителният терминален полуживот вероятно е значително по-голям. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите 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.

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *Пол*

Фармакокинетиката на ибандроновата киселина е подобна при мъжете и жените.

##### *Раса*

Няма данни за клинично значими междуетнически различия 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 различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост с креатининовия клирънс (CLcr).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (CLcr  $\geq$  30 ml/min).

Лица с тежко бъбречно увреждане (CLcr < 30 ml/min), които получават ежедневно 10 mg ибандронова киселина перорално в продължение на 21 дни, имат 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, като общият клирънс на ибандроновата киселина е 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0,5 mg ибандронова киселина общият, бъбречният и небъбречният 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 ограничения клиничен опит не се препоръчва приложението на ибандронова киселина при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий е оценявана само при малък брой пациенти на хемодиализа, следователно, фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти, които не са подложени на хемодиализа е неизвестен. Поради наличието на ограничени данни ибандроновата киселина не трябва да се използва при всички пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий.



#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе 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 чернодробно увреждане.

#### *Пациенти в старческа възраст*

При многофакторен анализ не е установено възрастта да е независим фактор за нито един от изследваните фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. точката за бъбречно увреждане).

#### *Педиатрична популация*

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане, са наблюдавани при кучета само след експозиции, за които се счита, че превишават в значителна степен максималната експозиция при човека, което показва малко значение за клиничната употреба.

#### *Мутагенност/карциногенност:*

Не е наблюдавана индикация за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефекти на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

#### *Репродуктивна токсичност:*

Не са провеждани специфични проучвания за 3-месечен режим на дозиране. В проучвания при дневен i.v. режим на дозиране няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина върху плъхове и зайци. Наддаването на тегло намалява в поколение F<sub>1</sub> на плъхове.

Ефектите върху фертилитета при изпитвания за репродуктивност при плъхове при перорално приложение, се състоят в увеличени преимплантационни загуби при дози от 1 mg/kg дневно и по-високи. При изпитвания за репродуктивност при плъхове при венозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0.3 и 1 mg/kg дневно, намалява фертилитета при мъжките плъхове при дози от 1 mg/kg дневно и при женските при дози от 1.2 mg/kg дневно. Други нежелани реакции на ибандроновата киселина при изследванията 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**

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, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.



### **6.3 Срок на годност**

3 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 от 1 предварително напълнена спринцовка и 1 инжекционна игла, 4 предварително напълнени спринцовки и 4 инжекционни игли, 5 предварително напълнени спринцовки и 5 инжекционни игли,

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Когато продуктът се прилага в съществуваща линия за интравенозна инфузия, инфузионният разтвор трябва да се ограничи или до физиологичен разтвор или до 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза. Това важи и за разтвори, които се използват за промиване на входния клапан и други изделия.

Неизползваните инжекционен разтвор, спринцовка и инжекционна игла трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

Следните точки трябва стриктно да се спазват по отношение на използването и унищожаването на спринцовки и други остри медицински предмети:

- Игли и спринцовки никога не трябва да бъдат използвани повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (непробиваем контейнер за еднократна употреба).
- Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.
- Поставянето на използвани остри предмети в контейнерите за битови отпадъци трябва да се избягва.
- Изхвърляйте пълния контейнер в съответствие с местните изисквания или в съответствие с инструкциите на Вашия медицински специалист.

## **7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen IPCo S.à.r.l  
5, Rue Heienhaff  
L-1736, Senningerberg  
Люксембург

### **1 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №:20120163



**2 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване 16.03.2012

Дата на подновяване: 12.04.2017

**3 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

