

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20110026

Разрешение № 22052 / 13. 05. 2013

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Osbonelle 150 mg film-coated tablets
Осбонел 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина (*ibandronic acid*) (като натриев ибандронат монохидрат).

Помощни вещества:

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, с дължина 14 mm, 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 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).

Пациентките трябва да бъдат информирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка ибандронова киселина от 150 mg на сутринта след като са се сетили, освен ако до следващата планирана доза не остават 7 дни. След това пациентките 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. Пациентките не трябва да вземат две таблетки в една и съща седмица.

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



Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължение на лечението трябва да се преценява периодично, в зависимост от ползите и потенциалните рискове от ибандронова киселина индивидуално за всеки пациент, особено след 5 години употреба или повече.

Специални популации

Пациентки с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентки с леко или умерено бъбречно увреждане, когато клирънсът на креатинина е равен или по-голям от 30 ml/min.

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

Пациентки 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

Липсва подходящо приложение на ибандронова киселина при деца и не са провеждани изпитвания с ибандронова киселина при педиатричната популация.

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 пациентката. Пациентките не трябва да лягат в продължение на 1 час след приема на ибандронова киселина.

Обикновената вода е единствената напитка, с която трябва да се приема ибандронова киселина. Моля, имайте предвид, че някои минерални води може да имат по-високо съдържание на калций и поради това не трябва да се използват.

Пациентките не трябва да дъвчат или смучат таблетката поради възможността от орофарингеална улцерация.

4.3 Противопоказания

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

Хипокалцемиа

Съществуваща хипокалцемиа трябва да бъде коригирана преди започване на лечението с ибандронова киселина. Други нарушения в костния и минералния метаболизъм също трябва да бъдат лекувани ефективно. Адекватният прием на калций и витамин D е важен при всички пациентки.

Стомашно-чревни нарушения

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 синдром 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.

Тъй като нестероидните противовъзпалителни средства, както и бифосфонатите, са свързани със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременно лечение.

Остеонекроза на челюстта

Има съобщения за остеонекроза на челюстта, която обикновено се свързва с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит), при пациенти с рак, получаващи схема на лечение, включваща бифосфонати, приложени предимно интравенозно. Много от тези пациенти са лекувани също и с химиотерапия и кортикостероиди. Съобщава се също и за остеонекроза на челюстта при пациенти с остеопороза, които получават бифосфонати перорално.

Преди лечението с бифосфонати трябва да се помисли за стоматологичен преглед с подходящи профилактични мерки при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. рак, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди, лоша хигиена на устната кухина).

Докато се лекуват, тези пациенти трябва по възможност да избягват инвазивни стоматологични процедури. При пациенти, които развият остеонекроза на челюстта по време на терапия с бифосфонати, стоматологичната хирургична интервенция може да обостри състоянието. Няма данни, че преустановяването на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, които се нуждаят от стоматологични процедури. Планът за лечение на всеки пациент зависи от клиничната преценка на лекуващия лекар, основаваща се на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

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 конфигурация 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 подобни симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.



Увреждане на бъбречната функция

Поради ограничен клиничен опит, ибандронова киселина не се препоръчва при пациенти с креатининов клрънс под 30 ml/min (вж. точка 5.2).

Непоносимост към галактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на 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

Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина обикновено се намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко, е възможно да повлияят резорбцията на ибандронова 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 ибандронова киселина, и трябва да останат гладни в продължение на 1 час след приема на ибандронова киселина (вж. точка 4.2).

Има вероятност добавки, съдържащи калций, антиацидите и някои лекарства 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.

Счита се, че няма вероятност от метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове. Освен това, свързането с плазмените протеини е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това вероятността от взаимодействия с други лекарствени продукти, дължащи се на изместване, е малка. 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.

По време на едно 2-годишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентки, приемащи едновременно аспириин или НСПВС, е била подобна при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно или 150 mg веднъж месечно след една и след две години.

От над 1 500 пациентки, включени в клиничното изпитване BM 16549, което сравнява схемите на лечение с ежемесечен и ежедневен прием на ибандронова киселина, след една или две години съответно 14 % и 18 % от болните са използвали хистаминови (H₂) блокери или инхибитори на протонната помпа. Честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентките, лекувани с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

При здрави мъже доброволци и при жени в постменопауза, интравенозно приложен ранитидин е предизвикал увеличение на бионаличността на ибандроновата киселина с около 20 %, вероятно в резултат на намалената стомашна киселинност. Тъй като обаче това увеличение е в нормалните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато ибандроновата киселина се прилага с H₂-блокери или други активни вещества, които увеличават стомашното рН.



Проучванията на фармакокинетичните взаимодействия при жени в постменопауза са показали липса на потенциал за взаимодействия с тамоксифен или хормонално-заместителна терапия (естроген).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията 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 ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение. Ибандроновата киселина не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандронова киселина при хора. При репродуктивни проучвания, ибандроновата киселина понижава фертилитета при перорално приложение. При проучвания при плъхове, ибандронова киселина, прилагана интравенозно, понижава 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 била оценена при 1 251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични изпитвания, повечето от пациентките идват от основното 3-годишно изпитване по отношение на фрактури (MF 4411). Общият профил на безопасност на ибандронова киселина 2,5 mg дневно в тези проучвания е бил подобен на този на плацебо.

В едно 2-годишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) общият профил на безопасност на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и ибандронова киселина 2,5 mg дневно е бил подобен. Общият процент на пациентките, получили нежелана реакция е бил 22,7 % и 25,0 % за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, съответно след една и две години. Повечето нежелани реакции са били леки до умерени по интензитет. В повечето случаи те не са довели до преустановяване на лечението.

Най-често съобщаваната нежелана реакция е артралгия.

Нежеланите реакции, считани от изследователите за причинно-следствено свързани с ибандронова киселина, са изброени по-долу по системо-органи класове.

Според честота им се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват 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 BM 16549 и MF 4411 и в постмаркетинговия опит.

Системно органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване		
Зрителни нарушения			Очно възпаление*†	
Стомашно-чревни нарушения*	Езофагит, гастрит, гастроезофагеална рефлуксна болест, диспепсия, диария, коремна болка, гадене	Езофагит, включително улцерации на хранопровода или стриктури и дисфагия, повръщане, метеоризъм	Дуоденит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив		Ангиоедем, оток на лицето, уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетна болка, мускулни крампи, мускулно-скелетна скованост	Болка в гърба	Атипични субтрохантерни диафизарни фрактури на бедрената кост† (бифосфонатен клас нежелана реакция)	Остеонекроза на челюстта*†
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*	Умора		

*Вижте повече информация по-долу

† Идентифицирани в постмаркетинговия опит

Гастроинтестинални нежелани реакции

Пациенти с предистория за гастроинтестинално заболяване, включително пациенти с пептична язва без скорошно кървене или хоспитализация, и пациенти с диспепсия или рефлукс, контролиран с лекарства, са били включени проучване с лечение веднъж месечно. При тези пациенти, не е имало разлика в инцидентите от нежелани реакции на горния дял на стомашно-чревния тракт с режим от 150 mg веднъж месечно в сравнение с режим от 2,5 mg дневно.

Грипоподобно заболяване

Преходни, грипоподобни симптоми са докладвани при ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, обикновено свързани с първата доза. Такива симптоми са били най-често краткорайни, леко или умерено интензивни, и отшумяват в течение на лечението без да се



налагат оздравителни мерки. Грипоподобните заболявания включват събития, докладвани като остър етап на реакция или симптоми, включително миалгия, артралгия, повишена температура, втрисане, умора, гадене, загуба на апетит или болка в костите.

Остеонекроза на челюстта

Има съобщения за остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето от тези съобщения се отнасят за пациенти с рак, но има и съобщения за такива случаи при пациенти, които се лекуват за остеопороза. Остеонекрозата на челюстта обикновено е свързана с изваждане на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит). За рискови фактори се считат също: диагностициран рак, химиотерапия, лъчетерапия, кортикостероиди и лоша устна хигиена (вж. точка 4.4).

Възпаление на очите

При приложение на ибандронова киселина са съобщени очни възпаления като увеит, еписклерит и склерит. В някои случаи, тези реакции са се запазили до прекратяване приема на ибандронова киселина.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с ибандронова киселина. Въз основа на познанието за този клас съединения обаче, пероралното предозиране 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. Трябва да се даде мляко или антиациди за свързване на 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: Лекарства за лечение на костни заболявания, бисфосфонати, 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 индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. В млади (бързо растящи) плъхове ендегенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретираните животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високоактивен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация на 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 лекарства) приложение 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



граница. 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.

На експериментални модели с 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 (медианно инхибиране 28 %), като медианното максимално инхибиране (69 %) е отбелязано 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза медианното максимално инхибиране 6 дни след приема на дозата е било 74 % с намаление до медианно инхибиране от 56 %, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема потискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

Клинична ефикасност

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

Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

Костна минерална плътност (КМП)

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

Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП 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) при проучване 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 пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб по-голяма или равна на изходната (КМП на отговорилите на лечението) в сравнение с 84 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години 93,5 % ($p = 0,004$) и 86,4 % от пациентките, получавали съответно ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За КМП на бедро общо 90,0 % ($p < 0,001$) от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 76,7 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали КМП на бедро общо по-голяма или равна на изходната на първата година. След две години 93,4 % ($p < 0,001$) от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 78,4 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали КМП на бедро общо по-голяма 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 пациентките в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно съответно.

Биохимични маркери на костен обмен

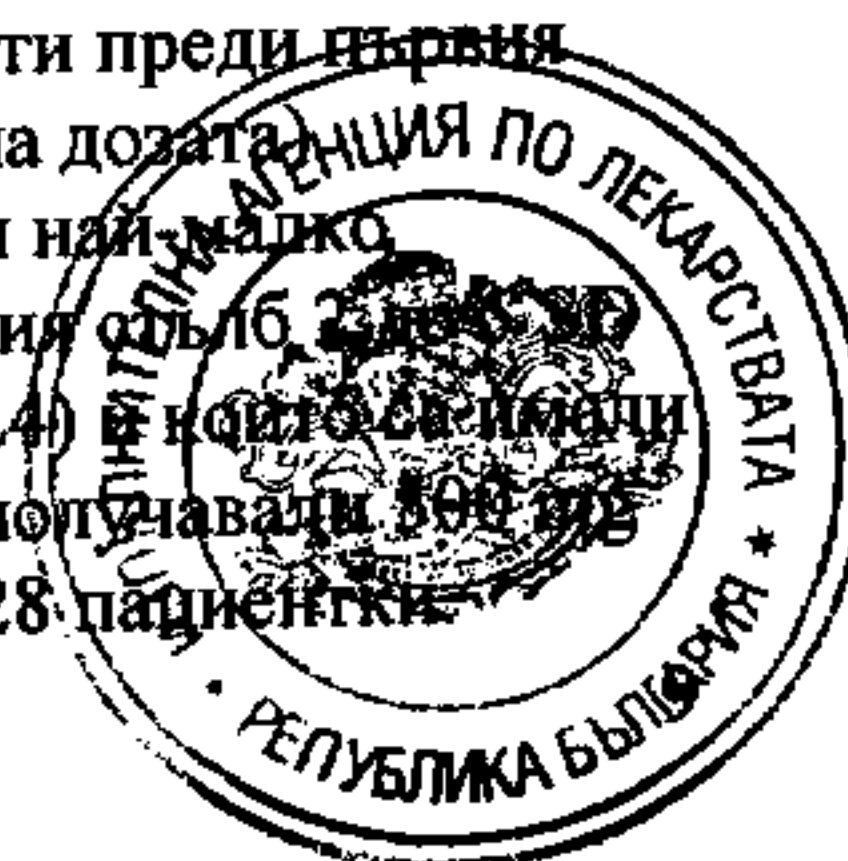
Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) медианната относителна промяна от изходното ниво е била -76 % за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и -67 % за ибандронова киселина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

След първата година, 83,5 % ($p = 0,006$) от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 73,9 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението (определено като намаление ≥ 50 % от изходното ниво). След втората година, са отговорили 78,7 % ($p = 0,002$) и 65,6 % от пациентките съответно в групите с приложение на 150 mg 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

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 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 под средното за жени в предменопауза (Т-скор) на поне един прешлен (L1-L4) в който са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 800 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2 928 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 ($p = 0,056$). Антифрактурният ефект е бил устойчив по време на изпитването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето. 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 по-малкото намаление на ръста 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)	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)
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 изходно 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 изходно ниво на бедро общо в Година 3	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ефектът от лечението с ибандронова киселина е бил допълнително оценен при анализ на субпопулация пациентки, които на изходно ниво са имали КМП Т-скор 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 антифрактурна ефективност MF 4411 (% , 95 % CI) при пациентки с КМП Т-скор на изходно ниво под -2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб

	Плацебо (N=587)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 575)
Намаляване 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)
Намаление на относителния риск от клинична вертебрална		50 % (9,49; 71,9)



фрактура		
Честота на клинична вертебрална фрактура	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
КМП – средна промяна по отношение на изходно 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 изходно ниво на бедро общо 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 ибандронат изглежда ефективно при субпопулацията с висок риск (КМП на шийката на бедрената кост Т-скор < -3,0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69 %.

Ежедневното лечение с 2,5 mg 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 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 нива и са достигнали максимално потискане до 3-6 месеца.

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

Ибандроновата киселина не е изучавана при педиатричната популация, поради което не са известни 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 (медианно 1 час) 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 пациенти, приемали лекарството 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 екскретира с урината. При човека видимият краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, 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 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 фракция на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50 % при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците. Неабсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира в непроменен вид чрез фекалиите.

Границите на установения елиминационен полуживот са широки, като крайният елиминационен 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 елиминационен полуживот вероятно е значително по-голям. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат до 10 % от максималните стойности до 3 и 8 часа след интравенозно или перорално приложение съответно.

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.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

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 различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост с креатининовия клирънс.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min), както е видно от клиничното изпитване BM 16549, където повечето от пациентките са имали леко до умерено бъбречно увреждане.

Индивиди 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 бъбречна функция, 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 тежка тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличаване 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 с бъбречно заболяване в краен стадий, 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

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, която 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.

Популация в старческа възраст

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

Популация в детска възраст

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 експозиция, достатъчна, за да се надхвърли максималната експозиция при човека, което показва малка релевантност към клиничната употреба.

Мутагенност/карциногенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенен потенциал. Тестовите 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 третирани плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на поколение F₁ на плъхове при екстраполирана експозиция най-малко 35 пъти над човешката експозиция. В репродуктивни проучвания при плъхове, ефекта върху фертилитета се състои в нарастване на преимплантационните загуби, при нива на дозите от 1 mg/kg/ден и повече, приложени орално. В репродуктивни проучвания при плъхове итравенозно приложени дози от 0,3 и 1 mg/kg/ден ибандронова киселина понижават обема на спермата и понижават фертилитет при мъжките при 1 mg/kg/ден и при женските при 1,2 mg/kg/ден. Нежеланите ефекти 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

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Кросповидон (E1202)

Целулоза, микрокристална (E460)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Натриев стеарилфумарат



Обвивка на таблетката
Поливинилов алкохол
Макрогол/ПЕГ 3350
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PVDC: А1 блистери – 3 години
OPA/AI/PVC: А1 блистери - 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

OPA/AI/PVC: А1 блистери в картонени кутии, съдържащи:
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28 или 30 таблетки.

PVC/PVDC: А1 блистери в картонени кутии, съдържащи:
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28 или 30 таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарствени продукти в околната среда трябва да се минимизира.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20110026

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

10.01.2011 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2012 г.

