

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Осика 150 mg филмирани таблетки  
Ossica 150 mg film-coated tablets

ИМЕНАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ	
Описание на характеристиките на продукта - Приложение 1	
Състав №	20100207
Състав №	B61MM, Mb-61560
06-02-2023	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 168,81 mg натриев ибандронат монохидрат (*sodium ibandronate monohydrate*), еквивалентен на 150 mg ибандронова киселина (*ibandronic acid*).

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка Осика 150 mg филмирана таблетка съдържа 294,69 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла или почти бяла филмирана таблетка, овална, двойноизпъкнала, с гравирани надпис "M24" от едната страна и без надпис от другата страна.

## 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 Осика 150 mg веднъж месечно. За предпочитане е таблетката да се приема на една и съща дата всеки месец.

Осика 150 mg филмирана таблетка трябва да се прилага сутрин на гладно (без да е била приемана храна поне 6 часа) и 1 час преди първия прием на храна или напитка за деня (с изключение на вода) (вж. точка 4.5) или преди перорално приемане на друго лекарство или хранителна добавка (съдържаща калций).

Пациентките трябва да бъдат информирани, че ако пропуснат доза трябва да вземат една таблетка Осика 150 mg на следващата сутрин 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 калций и/или витамин D (вж. точки 4.4 и 4.5).



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

#### Специални популации

##### Бъбречно увреждане

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

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

##### Чернодробно увреждане

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

##### Старческа възраст (>65 години)

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

##### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Осика при деца на възраст под 18 години и не са провеждани изпитвания с Осика при тази популация (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша вода (180 до 240 ml) в седнало или изправено положение на пациентката. Не трябва да се използва вода с високо съдържание на калций. Препоръчва се да се използва бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако има опасения за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).
- Пациентките не трябва да лягат в продължение на 1 час след приема на Осика.
- Водата е единствената напитка, с която трябва да се приема Осика.
- Пациентките не трябва да дъвчат или смучат таблетката поради възможността от орофарингеална улцерация.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хипокалциемия.
- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му като стриктури или ахалазия.
- Невъзможност за стоене в изправено или седнало положение за не по-малко от 60 минути.

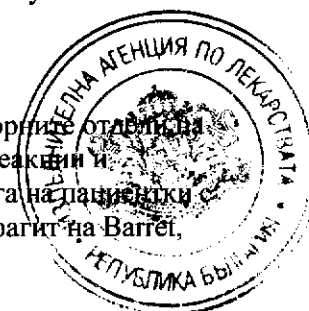
#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Хипокалциемия

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с Осика. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват активно. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациентки.

##### Стомашно-чревно дразнене

Перорално прилаганите бифосфонати могат да причинят локално дразнене в горните отделни стомашно-чревния тракт. Поради възможността от поява на такива нежелани реакции и потенциал за влошаване на други основни заболявания, когато Осика се прилага на пациентки с активни заболявания на горните отделни на стомашно-чревния тракт (напр. езофажит на Barrett,



дисфагия, други заболявания на хранопровода, гастрит, дуоденит или язвена болест) е необходимо повишено внимание.

Съобщават се нежелани реакции, напр. езофагит, язви и ерозии на хранопровода, в някои случаи тежки и налагащи хоспитализация, рядко е 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-висок при пациентки, които не спазват указанията за дозиране и/или продължават да приемат перорални бифосфонати и след появата на симптоми съмнителни за езофагеално дразнене. Пациентките трябва да обърнат особено внимание и да спазват стриктно указанията за дозиране (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за появата на някакви признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна реакция от страна на хранопровода, а пациентките трябва да бъдат предупредени да преустановят приложението на Осика и да потърсят консултация с лекар, ако получат дисфагия, одинофагия, ретростернална болка или поява или влошаване на киселини.

Въпреки че по време на контролирани клинични изпитвания не е бил наблюдаван повишен риск, в постмаркетинговия период са били получени съобщения за стомашни и дуоденални язви по време на употреба на перорални бифосфонати, някои от които тежки и с усложнения

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

#### Остеонекроза на челюстта

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

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

Преди лечение с Осика, 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 риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- 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,лъчелечение на главата и шията
- 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 Осика 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 непосредствена близост с приложението на Осика.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит в



ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Осика до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

#### Остеонекроза на външния слухов проход

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

#### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бисфосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеоопороза. 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 бисфосфонати, 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 бисфосфонати 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 бисфосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

#### Бъбречно увреждане

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

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 294.69 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

#### Взаимодействие лекарствен продукт - храна

Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина, обикновено намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций, включително мляко и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), е възможно да повлияят резорбцията на Осика, което съответства на данните от проучванията при животни. Поради това пациентките не трябва да приемат храна през нощта (поне 6 часа) преди да вземат Осика, и трябва да останат гладни в продължение на 1 час след приема на Осика (вж. точка 4.2).

#### Взаимодействие с други лекарствени продукти

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 на цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2).



Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

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

Има вероятност добавки, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят абсорбцията на Осика. Поради това пациентките не трябва да приемат други перорални лекарствени продукти поне 6 часа преди и 1 час след приема на Осика.

#### Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като ацетилсалициловата киселина, нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти (NSAIDs), както и бифосфонатите, са свързани със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременното им приложение (вж. точка 4.4).

#### H<sub>2</sub> блокери или инхибитори на протонната помпа

От над 1500 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 (H<sub>2</sub>) блокери или инхибитори на протонната помпа. Честотата на нежелани събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентките, лекувани с ибандронова киселина 150 mg филмирана таблетка веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

При здрави мъже доброволци и 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 Осика се прилага с H<sub>2</sub>-блокери или други активни вещества, които увеличават стомашното рН.

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

#### Бременност

Осика е за употреба само при жени след менопауза и не трябва да се приема от жени в детеродна възраст.

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.

Осика не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

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

Осика не трябва да се използва в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандронова киселина при хора. В репродуктивни проучвания при плъхове, ибандронова киселина приета перорално намалява фертилитета. При проучвания с плъхове, ибандронова киселина използвана интравенозно, намалява фертилитета при по-високи дневни дози (вж. точка 5.3).

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



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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които са съобщавани, са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на фемура, остеонекроза на челюстта, стомашно-чревно дразнене, очно възпаление (вж. параграф "Описание на избрани нежелани реакции" и точка 4.4).

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

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е представен пълен списък на известните нежелани 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, като голяма част от пациентките идват от основното тригодишно изпитване по отношение на фрактури (MF4411).

По време на двегодишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) общият профил на безопасност на ибандронова киселина 150 mg прилагана веднъж месечно и ибандронова киселина 2,5 mg прилагана веднъж 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. В повечето случаи те не са довели до преустановяване на лечението.

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

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при постменопаузални жени, които приемат ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно в изпитванията от фаза III BM 16549 и MF 4411, и при постмаркетинговия опит.

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система	-	Обостряне на астма	Реакция на свръхчувствителност	Анафилактична реакция/шок*†
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалциемия†		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	-	-
Нарушения на очите	-	-	Очно възпаление*†	



Стомашно-чревни нарушения*	Езофагит, Гастрит, Гастро-езофагелана рефлуксна болест, Диспепсия, Диария, Абдоминална болка, Гадене	Езофагит, включително езофагелани улцерации или стриктури и дисфагия, Повръщане, Флатуленция	Дуоденит	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	-	Ангиедем, Оток на лицето, Уртикария	Синдром на Stevens-Johnson†, мултиформен еритем†, булезен дерматит†
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия, Мускулно-скелетни болки, Мускулни крампи, Мускулно-скелетна скованост	Болка в гърба	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост †	Остеонекроза на челюстта*† Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*	Умора	-	-

\* Виж допълнителната информация по-долу

† Наблюдавано при постмаркетинговия опит

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Стомашно-чревни нежелани реакции

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

##### Грипоподобно заболяване

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

##### 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

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

### Анафилактична реакция/шок

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

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствен продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Осика.

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: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06.

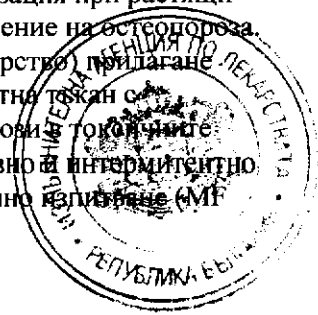
#### Механизъм на действие

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 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, приложението на ретиноиди, индуциране на тумори или приложение на туморни екстракти. В млади (бързо растящи) плъхове ендогенната 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 мощен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5 000 пъти по-високи от дозата, необходима за лечение на остеопороза. Продължителното ежедневно и интермитентно (с дълги интервали без лекарство) 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, които достигат граници. При хората ефикасността на ибандроновата киселина при ежедневно и интермитентно приложение с интервал без лекарство 9-10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (M1





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 намаляване на излъчването с урината на биохимичните маркери за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосаносвързани N-телопептиди на колаген тип I (NTX)).

В едно проучване от фаза I за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получили перорално общо 4 дози от 150 mg през 28 дни, намаляване на серумния СТХ (кръстосаносвързани C-телопептиди на колаген тип I) след първата доза е наблюдавано още 24 часа след приема на дозата (средно инхибиране 28%), като средното максимално намаляване (69%) е отбелязано 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза средното максимално намаляване, 6 дни след приема на дозата, е било 74% с намаление до средно намаляване от 56%, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема намаляване на излъчването на биохимичните маркери за костна резорбция не се наблюдава.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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, интензивна костна обмяна и нисък индекс на телесна маса.

#### Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

##### Костна минерална плътност (КМП)

В двегодишно, двойносляпо, многоцентрово клинично изпитване (BM 16549) на жени в постменопауза с остеопороза (T-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 в края на първата година и при потвърдителния анализ на първичните крайни точки в края на втората година (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедрото като цяло, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (при пациентките приключили участие според протокола) 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	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]	3,6 [3,2, 3,9]
КМП на трохантера	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	5,2 [4,7, 5,7]

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 Осика 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За КМП на бедрото като цяло 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 бедрото като цяло по-голяма или равна на изходната в края 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 бедрото като цяло по-голяма или равна на изходната.

Като се приеме по-строг критерий за оценка на ефекта от лечението, който комбинира КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на бедрото като цяло, 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 времеви точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна спрямо изходното ниво е била – 76% за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и – 67% за ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години средната относителна промяна е била – 68% и – 62% съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно съответно.

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  $\geq 50\%$  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 съответно.

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

По време на първото 3-годишно рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо клинично изпитване за антифрактурна ефективност (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 3). При това проучване действието на ибандроновата киселина е било оценявано при перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Ибандроновата киселина е прилагана 60 минути преди първия прием на храна или напитка за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата). Изпитването е включвало жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в предменопауза (Т-скор) на поне един прецизен (L1-L4) и които са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 928 пациентки. Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневно приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази

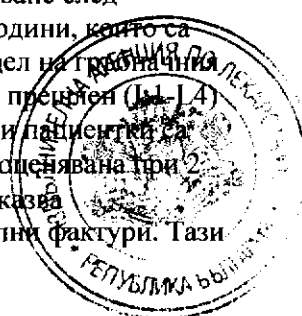


схема на лечение е довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62% ( $p=0,0001$ ) за трите години на провеждане на изпитването. Относително намаление на риска с 61% е наблюдавано след 2 години ( $p=0,0006$ ). Не е постигната статистически значима разлика след 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 намаляване на ръста в сравнение с плацебо ( $p<0,0001$ ).

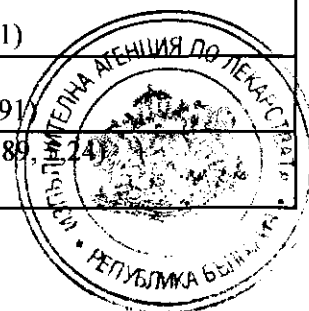
Таблица 3: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за антифрактурна ефективност MF 4411 (% , 95% CI)

	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 клинично изявена вертебрална фрактура		49% (14,03, 69,49)
Честота на клинично изявена вертебрална фрактура	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
КМП – средна промяна по отношение на измереното изходно ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб в края на третата година	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходно ниво на бедрото като цяло в края на третата година	-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 на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59% (34,5, 74,3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Намаление на относителния риск от клинично изявена вертебрална фрактура		50% (9,49, 71,91)
Честота на клинично изявена вертебрална фрактура	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)



КМП – средна промяна по отношение на измереното изходно ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб в края на третата година	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на измереното изходно ниво на бедрото като цяло в края на третата година	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

Не е наблюдавано намаление на неverteбралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в клиничното изпитване MF4411, 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 неverteбрални фрактури с 69%.

Ежедневното лечение с 2,5 mg е довело до прогресивно увеличение на КМП на вертебралните и неverteбралните 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 костна обмяна (СТХ в урината и остеокалцин в серума) са показали очакван модел на потискане до пременопаузални нива и са достигнали максимално потискане до 3-6 месеца.

Клинически значимо намаление с 50% на биохимическите маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечение с ибандронова киселина 2,5 mg. След 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 костна тъкан с нормално качество без данни за дефект в минерализацията.

#### Педиатрична популация (вж. точки 4.2 и 5.2)

Етанорден не е изследван при педиатрична популация, поради това няма данни за ефикасността или безопасността при тази популация пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция

Абсорбцията на ибандронова киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт след перорално приложение е бърза и при перорален прием на дози до 50 mg, плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата, като при по-високи дози увеличението е по-голямо от пропорционалното на дозата. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат за 0,5 до 2 часа (средно 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 вода). Бионаличността 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 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 привидния 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 в 85%-87% (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това 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

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 установеното време на полуживот са широки, като обикновено са в рамките на 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, действителното крайно време на полуживот вероятно е значително по-голямо. 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 общия и бъбречния клирънс отразява поемането от костите.

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

#### Фармакокинетика при специални клинични ситуации

##### *Пол*

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

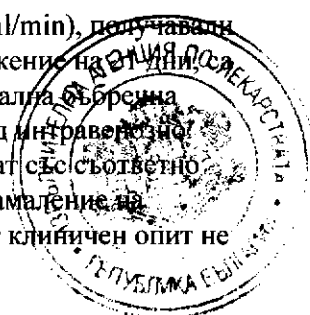
##### *Раса*

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.

##### *Бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациентки с различна степен на увреждане на бъбречната функция е в линейна зависимост от креатининовия клирънс. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено увреждане на бъбречната функция (CLcr равен или по-голям от 30 ml/min), както е видно от клиничното изпитване BM 16549, където повечето от пациентките са имали леко до умерено увреждане на бъбречната функция.

Индивиди с тежко увреждане на бъбречната функция (CLcr по-малък от 30 ml/min), получаващи ежедневно перорално приложение на 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 небъбречният клирънс намаляват съответно 67%, 77% и 50% при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаляване на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограниченият клиничен опит не



се препоръчва приложението на ибандронова киселина при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина не е оценявана при пациенти с терминална бъбречна болест, лекувани и 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.

#### *Чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)*

Няма фармакокинетични данни за приложение на ибандроновата киселина при пациентки, които имат увреждане на чернодробната функция. 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 пациентки с увреждане на чернодробната функция.

#### *Старческа възраст (вж. точка 4.2)*

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

#### *Педиатрична популация (вж. точки 4.2 и 5.1)*

Няма данни за приложението на ибандронова 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/канцерогенност:*

Не са наблюдавани признаци за канцерогенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генната активност.

#### *Репродуктивна токсичност:*

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при перорално третиране плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на поколение F<sub>1</sub> на плъхове при екстраполирана експозиция най-малко 35 пъти над човешката експозиция. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. В проучвания при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - 1,2 mg/kg дневно. 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**

#### *Сърцевина на таблетката:*

Лактоза монохидрат  
Повидон (K30)  
Целулоза, микрокристална (12 и 101)  
Кросповидон



Магнезиев стеарат  
Силициев диоксид, колоиден безводен

*Обвивка на таблетката:*

Опадри II бял 85F18422 съдържа:

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Макрогол (3350)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **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**

PVC/PE/PVDC/Al блистери (бели) с 1 таблетка, които се предлагат в опаковки, съдържащи 1 или 3 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21  
Унгария

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20100207

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

Дата на първо разрешаване: 19/03/2010  
Дата на последно подновяване: 12/08/2015

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10.11.2022

