

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кводиксор 150 mg филмирани таблетки
Quodixor 150 mg film-coated tablets

20110027
BG/MK/Mb-47233-7

20-08-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,56 mg безводна лактоза (еквивалентна на 2,7 mg лактоза монохидрат).

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,47 mmol (10,8 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Кръгли, двойно-изпъкнали таблетки с бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза с повишен риск от фрактури (вж. точка 5.1). Доказано е намаляване на риска от вертебрални фрактури; не е установена ефикасност при 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. Желателно е таблетката да се приема на една и съща дата всеки месец.

Кводиксор трябва да се приема след гладуване през нощта (най-малко в продължение на 6 часа) и 1 час преди първия прием на храна или напитки (с изключение на вода) за деня (вж. точка 4.5) или перорален прием на други лекарствени продукти или хранителни добавки (включително калций).

Пациентките трябва да бъдат информирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Кводиксор 150 mg на сутринта след като са се сетили, освен ако до следващата планирана доза не останат 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. точка 4.4 и точка 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 Кводиксор 150 mg при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане, с креатининов клирънс по-голям или равен на 30 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

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

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Кводиксор при деца на възраст под 18 години и не са провеждани проучвания с Кводиксор в тази популация (вж. точка 5.1 и точка 5.2)..

Начин на приложение

Перорално приложение.

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша вода (180 до 240 ml), докато пациента е 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)
- Пациентите не трябва да лягат в продължение на 1 час след приема на Кводиксор. Водата е единствената напитка, с която трябва да се приема Кводиксор. - Пациентите не трябва да дъвчат или смучат таблетката, поради възможност от поява на орофарингеални язви.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипокалциемия

Преди започване на лечение с Кводиксор, трябва да бъде коригирана съществуваща хипокалциемия. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да бъдат ефективно лекувани. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти.

Стомашно-чревна дразнене

Перорално приложените бифосфонати могат да предизвикат локално дразнене на лигавицата на горния гастроинтестинален тракт. Поради възможност за поява на такива дразнещи ефекти и потенциално влошаване на съществуващото заболяване, Кводиксор трябва да се прилага с



повишено внимание при пациенти с активни проблеми в горния гастроинтестинален тракт (напр. установен езофагит на Барет, дисфагия, други езофагеални заболявания, гастрит, дуоденит или язви).

При пациенти, лекувани с перорални бифосфонати са съобщавани нежелани реакции, като езофагит, езофагеални язви и езофагеални ерозии, в някои случаи тежки и изискващи хоспитализация, рядко съпроводени с кървене или последвани от езофагеални стриктура или перфорация. Счита се, че рискът от тежки езофагеални нежелани реакции е по-висок при пациенти, които не спазват инструкциите за приложение и/или продължават да приемат перорални бифосфонати след появата на симптоми, показателни за езофагеално дразнене. Необходимо е пациентите да обърнат специално внимание на инструкциите за приложение и да са в състояние да ги спазват (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да следят за поява на признаци или симптоми на възможна реакция от страна на хранопровода, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на Кводиксор и да потърсят медицинска помощ, ако развият дисфагия, одиофагия, ретростернална болка или при поява или влошаване на киселини в стомаха. Въпреки, че по време на контролираните клинични изпитвания не е наблюдаван повишен риск, съществуват постмаркетингови съобщения за стомашни и дуоденални язви при употреба на перорални бифосфонати, като някои от тях са тежки и с усложнения.

Тъй като нестероидните противовъзпалителни) лекарствени продукти, както и бифосфонатите, са свързани с гастроинтестинално дразнене, е необходимо повишено внимание при едновременното им приложение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Кводиксор 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 Кводиксор, 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:

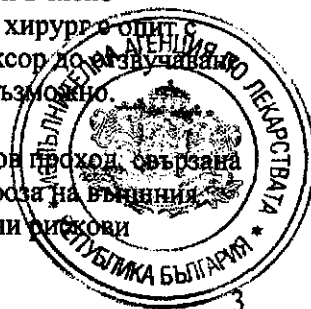
- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- 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 Кводиксор 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 Кводиксор.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург. ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Кводиксор до излекуване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бифосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови



фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи 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 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 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, ибандронова киселина не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min (вж. точка 5.2).

Галактозна непоносимост

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лап-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. на практика 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 се намалява в присъствие на храна. Особено продуктите, съдържащи калций включително мляко и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), , е възможно да повлияят абсорбцията на ибандронова киселина, което съответства на данните от експерименталните изследвания при животни. Поради това пациентите не трябва да приемат храна през нощта (най-малко 6 часа) преди да вземат Кводиксор и трябва да продължат да гладуват 1 час след приема на ибандронова киселина (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система 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 калций, антиацидите и някои лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят абсорбцията на Кводиксор.



Поради това, пациентите не трябва да приемат други перорални лекарствени продукти поне 6 часа преди и 1 час след приема на ибандронова киселина.

Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като ацетилсалициловата киселина, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и бифосфонатите са свързани със стомашно-чревно дразнене, необходимо е внимание при едновременното им приложение (вж. точка 4.4).

H₂ блокери или инхибитори на протонната помпа

От над 1500 пациенти, включени в проучването 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 пациентите са получавали хистаминови (H₂) блокери или инхибитори на протонната помпа. Сред тези пациенти, честотата на нежеланите реакции от страна на горния гастроинтестинален тракт при пациентите, лекувани с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентите, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

При здрави мъже доброволци и жени в постменопауза, интравенозното приложение на ранитидин предизвикало увеличение на бионаличността на ибандроновата киселина с около 20%, което вероятно е в резултат на намалената стомашна киселинност. Тъй като това увеличение е в нормалните граници на отклонение в бионаличността на ибандронова киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато Кводиксор се прилага с H₂-блокери или други активни вещества, които увеличават стомашното рН.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Кводиксор е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени с детероден потенциал.

Няма достатъчно данни за употребата на ибандронова киселина по време на бременност.

Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск при хора.

Кводиксор не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандронова киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията върху кърмещи плъхове са показали наличие на ниски концентрации на ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение.

Кводиксор не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. В репродуктивни проучвания при перорално приложение върху плъхове, ибандроновата киселина намалява фертилитета. В проучвания при интравенозно приложение у плъхове, ибандроновата киселина намалява фертилитета при 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 Кводиксор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност



Най-сериозните съобщавани нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта, стомашно-чревна дразнене, очно възпаление (вж. раздел „Описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).
Най-често съобщаваните нежелани реакции са артралгия и грипоподобни симптоми. Тези симптоми се проявяват във връзка с първата доза, обикновено са краткотрайни, леки или умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението, без да налагат лечебни мерки (вж. раздел „Грипоподобно заболяване”).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е представен пълен списък на известните нежелани реакции. Безопасността на пероралното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1 251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания като по-голямата част от пациентките са от основното тригодишно проучване по отношение на фрактури (MF4411).

При едно двугодишно проучване 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 подобен. Общият процент на пациентките, получили нежелана реакция, е 22,7% и 25% за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, съответно след една и след две години. В повечето случаи нежеланите реакции не са довели до преустановяване на лечението.

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

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани при жени в постменопауза, приемали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно във фаза III на изследвания BM 16549 и MF 4411 и от постмаркетингов опит

Системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система		Обостряне на астма	Реакции на свръхчувствителност	Анафилактична реакция/шок*†
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност		
Нарушения на очите			Очно възпаление *†	
Стомашно-чревни нарушения*	Езофагит, Гастрит, Гастроезофагеален рефлукс, Диспепсия, Диарея, Болка в корема, Гадене	Езофагит, вкл. улцерации на хранопровода или стриктури и дисфагия, Повръщане, Флатуленция	Дуоденит	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Обрив		Ангиедем, Оток на лицето, Уртикария	Синдром на Steven Johnson, Екзема, Мултиформна булозна дерматит



Системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия, Скелетно-мускулни болки, Мускулни крампи, Скелетно-мускулна 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 състояния в мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*	Умора		

*Виж допълнителната информация по-долу

†Установено в постмаркетинговият 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 с лекарствения продукт, са били включени в проучването с приложение веднъж месечно. При тези пациенти не е наблюдавана разлика в честотата на нежеланите реакции от страна на горния гастроинтестинален тракт при схема на приложение 150 mg веднъж месечно в сравнение със схема на приложение 2,5 mg дневно.

Грипоподобно заболяване

Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в острата фаза или симптоми, включващи миалгия, болки в ставите, повишена температура, втрисане, умора, гадене, загуба на апетит или костна болка.

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

Очни възпалителни състояния като увеит, еписклерит и склерит са съобщавани при прием на ибандронова киселина. В някои случаи, тези състояния не се нормализират докато не се прекрати приема 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 между риска и полза от лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София



4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране с ибандронова киселина. Въз основа на научните данни за този клас съединения обаче, пероралното предозиране може да доведе до нежелани реакции от страна на горния гастронтестинален тракт (като стомашно разстройство, диспепсия, езофагит, гастрит или язва) или хипокалциемия. В такива случаи трябва да се приема мляко или антиациди за свързване на ибандроновата 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 групата на азот-съдържащите бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлияват директно формирането на костите. Тя не влияе върху възстановяването на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намаляване честотата на фрактурите чрез потискане на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.

Фармакодинамични ефекти

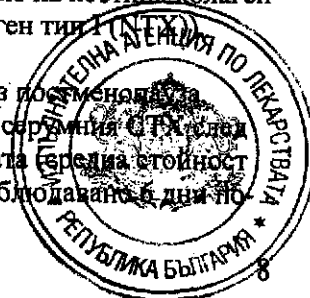
Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина се състои в инхибиране на костната резорбция. *In vivo*, ибандроновата киселина предотвратява експериментално индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. При млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също се инхибира, 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 при растящи плъхове дори в дози превишаващи над 5 000 пъти дозата, необходима за лечение на остеопороза.

Продължителното, както ежедневно така и интермитентно (с продължителни 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 в токсичните граници. При хората, ефикасността на ибандронова 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, които са показателни за доза-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 едно проучване фаза I за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получили перорално общо 4 дози от 150 mg през 28 дни, инхибирането на серумния CTX след първата доза е наблюдавано още през първите 24 часа след приема на дозата (средна стойност на инхибиране 28 %), като средното максимално инхибиране (69%) е наблюдавано 6 дни по-



късно. След третата и четвъртата доза средното максимално инхибиране 6 дни след приема на дозата е било 74%, с намаление до средно инхибиране от 56 %, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема, потискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

Клинична ефикасност

При идентификация на жените с повишен риск от фрактури, вследствие на остеопороза, трябва да се имат предвид отделни рискови фактори, като например ниска КМП (костна минерална плътност), възраст, наличие на предишни фрактури, фамилна анамнеза за фрактури, засилена костна обмяна и нисък индекс на телесна маса.

Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

Костна минерална плътност (КМП)

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

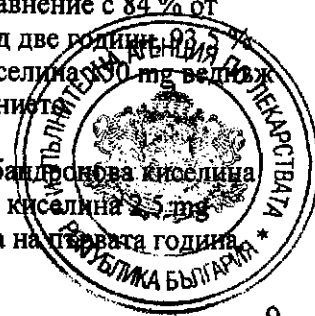
Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, цялото бедро, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (популация, определена според протокола) в проучване BM 16549.

Средни относителни промени от изходното ниво % [95 % CI]	Данни от една година при проучване BM 16549		Данни от две години при проучване 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 бедрото	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 в доза 150 mg веднъж месечно е по-ефективно от приложението на ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно за увеличение на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година, $p = 0.002$, и след две години, $p < 0.001$.

След една година (първичен анализ), 91,3 % ($p = 0.005$) от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 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 пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно. След две години (93,5 % ($p = 0.004$)) и 86,4% от пациентите, получавали съответно ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За КМП на цялото бедро, 90,0 % ($p < 0,001$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и 76,7 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали КМП на цялото бедро по-голяма или равна на изходната на първата година.



След две години 93,4 % ($p < 0,001$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и 78,4 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали КМП на цялото бедро по-голяма или равна на изходната.

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

Биохимични маркери за костен обмен

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано при всички интервали на измерване, т.е. на 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна от изходното ниво е била -76% за ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и -67% за ибандронова киселина в доза 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.

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

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

Ибандронова киселина 2,5 mg дневно

При първоначално тригодишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за фрактури (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 4). В това проучване е направена оценка на ибандронова киселина 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 напитки за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата). Проучването включва жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в предменопауза (T-скор) на поне един прешлен (L1-L4) и които са претърпяли една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациенти са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2928 пациенти. Ибандронова киселина, приложена в доза 2,5 mg дневно 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 проучването. 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 проучването. Няма данни за намаляване на ефекта с времето.

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



Таблица 3: Резултати от 3-годишно клинично проучване за фрактури 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 клинични вертебрални фрактури		49 % (14.03, 69.49)
Честота на клинични вертебрални фрактури	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 на 3-та година	1,26 % (0,8 , 1,7)	6,54 % (6,1 , 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходно ниво на цяло бедро на 3-та 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 подгрупа пациенти, 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 това, наблюдавано за общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3-годишно клинично проучване за фрактури 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)	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 клинични вертебрални фрактури		50 % (9,49 , 71,91)
Честота на клинични вертебрални фрактури	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 на 3-та година	1.13 % (0.6, 1,7)	7.01 % (6,5, 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на изходно ниво на цялото бедро на 3-та година	-0,70 % (-1,1 , -0,2)	3,59 %



Не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в клиничното проучване MF4411, но ежедневното приложение на ибандронова киселина се оказва ефективно при подгрупата с висок риск (КМП на бедрената шийка Т-скор < -3,0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69 %.

Ежедневното лечение с доза от 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 % за бедрената шийка, 3,4 % за цялото бедро и 5,5 % за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакваната тенденция на потискане до предменопаузни нива и са достигнали максимално потискане за период от 3-6 месеца.

Клинически значимо намаление с 50% на биохимичните маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след започване на лечението с ибандронова киселина в доза 2,5 mg.

След преустановяване на лечението е наблюдавано връщане към патологичната степен на повишена костна резорбция от преди лечението, свързана с постменопаузна 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 (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Приложението на ибандронова киселина не е изследвано в педиатричната практика и затова няма данни за неговата ефективност и безопасност при педиатрични 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.

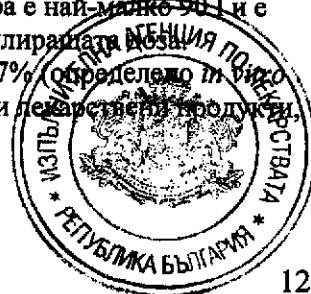
Абсорбция

След перорално приложение ибандроновата киселина се абсорбира бързо в горния гастроинтестинален тракт и плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата при перорален прием на дози до 50 mg, 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%. При прием с храна или напитки (освен вода), степента на абсорбция се влошава. Бионаличността се намалява с около 90%, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността, наблюдавана при лица, 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. Привидния краен обем на разпределение при хора е най-малко 90 l и е определено, че количеството, достигащо до костите, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при хора е приблизително 85% - 87% (определено in vitro при терапевтични концентрации) и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на заместване, е малко вероятно.

Биотрансформация



Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животни или при хора.

Елиминирание

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

Границите на установеното привидно време на полуживот са широки, като привидното крайно време на полуживот обикновено е в интервала 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности до голяма степен зависят от продължителността на клиничното проучване, от използваната доза и чувствителността на метода, действителното крайно време на полуживот вероятно е значително по-дълго, както при другите бифосфонати. Началните плазмени концентрации бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности за 3 и 8 часа, съответно след интравенозно или перорално приложение.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в интервала от 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 привидния общ клирънс и бъбречния клирънс отразява отлагането в костите. Секреторният път не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

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

Раса

Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса по отношение диспозицията на ибандроновата киселина. Малко са наличните данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

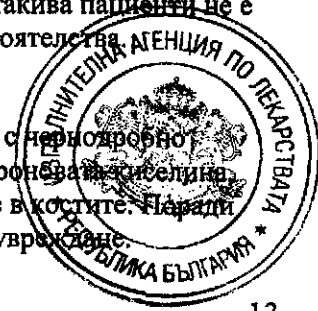
Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост с креатининовия клирънс.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min), както е установено при клиничното проучване BM 16549, в което повечето пациенти са имали леко до умерено бъбречно увреждане.

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 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 пациенти 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 с 67%, 77% и 50% при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, но не се наблюдава намаление на поносимостта, свързано с увеличената експозицията. Поради ограниченият клиничен опит, не се препоръчва приложението на ибандронова 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 (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, която не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и отлагане в костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.



Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2)

При един мултивариантен анализ е установено, че възрастта не е 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).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 and 5.1)

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са токсични ефекти, като например признаци на бъбречно увреждане при кучета само след експозиция, значително надвишаваща максималната експозиция при хора, което има малко значение за клиничната употреба.

Мутагенност/Канцерогенност:

Не са наблюдавани признаци за канцерогенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не показват данни за генетична активност на ибандроновата киселина.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директен фетотоксичен или тератогенен ефект на ибандронова киселина при перорално приложение върху плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани реакции върху развитието на поколение F₁ на плъхове при екстраполирана експозиция, надвишаваща най-малко 35 пъти експозицията при хора. В репродуктивни проучвания при перорално приложение у плъхове, ефектите върху фертилитета включват увеличени преимплантационни загуби при дози от 1 mg/kg дневно и по-високи. В репродуктивни проучвания при интравенозно приложение върху плъхове, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжки екземпляри при дози от 1 mg/kg дневно и при женски при дози от 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандронова киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са тези, които се наблюдават при групата на бифосфонатите. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Повидон

Микрокристална целулоза

Прежелатинирано царевично нишесте

Кросповидон

Колоиден силициев диоксид, безводен.

Глицерол дибехенат

Таблетна обвивка

Опадрай OY-LS-28908 (White II) със състав:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости



Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кводиксор 150 mg филмирани таблетки се доставят в картонена кутия, съдържаща блистери от PA/Al/PVC-Al фолио (alu-alu блистер), които съдържат 1 или 3 таблетки.

Не всички видови 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.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20110027

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

Дата на първо разрешаване: 01.2011

Дата на подновяване: 11.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

