

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Етанорден 150 mg филмирани таблетки
Etanorden 150 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100316
Разрешение № П - 9575 / 04.05.2010
Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества

Всяка таблетка съдържа 294,69 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели филмирани таблетки, кръгли, двойноизпъкнали, с надпис "M24" от едната 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 от 150 mg веднъж месечно. За предпочитане е таблетката да се приема на една и съща дата всеки месец.

Етанорден 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 Етанорден 150 mg на следващата сутрин 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).

Специални групи пациентки

Пациентки с увреждане на бъбречната функция



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

Популация в старческа възраст

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

Популация в детска възраст

Липсва подходящо показание на Етанорден при деца и не са провеждани изпитвания с Етанорден при популацията в детска възраст.

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 Етанорден. Обикновената вода е единствената течност, с която трябва да се приема Етанорден. 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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Прилагането на бифосфонати е било свързано с дисфагия, езофагит и язви на хранопровода или стомаха. Поради това пациентките, особено тези с анамнеза за удължено време на преминаване на храната през хранопровода, трябва да обръщат особено внимание и трябва да са в състояние да спазват указанията за дозиране (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за признаци или симптоми, сигнализиращи за евентуална реакция от страна на хранопровода по време на лечението, а пациентките трябва да са предупредени да преустановят приложението на Етанорден и да потърсят консултация с лекар, ако развият симптоми на езофагеално дразнене, като поява или влошаване на дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или киселини.

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

Хипокалциемия

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с Етанорден. 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.

Увреждане на бъбречната функция

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

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 и 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.

Непоносимост към галактоза

Пациенти с редки наследствени ензимни дефекти като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

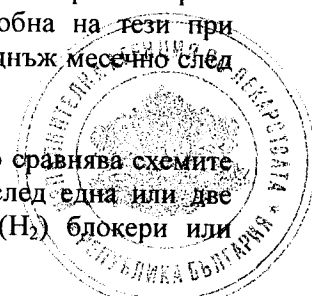
Бионаличността на ибандроновата киселина, след перорален прием, обикновено намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко, е възможно да повлияят резорбцията на Етанорден, което съответства на данните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

Има вероятност хранителни добавки, съдържащи калций, антиацидите и някои лекарства за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят резорбцията на Етанорден. Поради това пациентките не трябва да приемат перорално други лекарства поне 6 часа преди и 1 час след приема на Етанорден.

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. Освен това, свързването с плазмените протеини е приблизително в 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 двегодишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) честотата на нежелани събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентки, приемащи съвместно аспирин или НСПВС, е била подобна на тези при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно или 150 mg веднъж месечно след една и след две години.

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 (H₂) блокери или



инхибитори на протонната помпа. Честотата на нежелани събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентките, лекувани с ибандроновата киселина 150 mg веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентките, приемали ибандроновата 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 обичайните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато Етанорден 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 хормонозаместителна терапия (естроген).

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

4.6 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.

Етанорден 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 ибандроновата киселина в кърмата след интравенозно приложение.

Етанорден не трябва да се използва в периода на кърмене.

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 ибандроновата киселина 2,5 mg дневно е била оценена при 1 251 пациентки, лекувани в 4 контролирани с плацебо клинични изпитвания, като голяма част от пациентките идват от основното тригодишно изпитване (MF4411). Общият профил на безопасност на ибандроновата киселина 2,5 mg дневно в тези проучвания е бил подобен на този на плацебо.

По време на двегодишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) общият профил на безопасност на ибандроновата киселина 150 mg прилагана веднъж месечно и ибандроновата 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 ибандроновата 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 съобщаваните нежелани лекарствени реакции са болки в ставите.

Нежелани реакции, за които изследователите считат, че са причинно-свързани с ибандроновата киселина са изброени по-долу по системно-органични класове.



Честотите са определени като чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред на сериозността

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

Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замайване
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Езофагит, Гастрит, Гастроезофагиална рефлуксна болест, Диспепсия, Диария, Болки в корема, Гадене
	Нечести	Езофагит, включително езофагиални улцерации или стриктури и дисфагия, Повръщане, Флатуленция
	Редки	Дуоденит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Редки	Ангиедем, Оток на лицето, Уртикария
Мускуло-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан и костите	Чести	Артралгия, Миалгия, Мускуло-скелетна болка, Мускулни крампи, Мускуло-скелетна скованост
	Нечести	Болки в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Чести	Грипоподобни симптоми *
	Нечести	Умора

MedDRA версия 7.1

*Има съобщения за преходни грипоподобни симптоми при лечение с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, обикновено свързани с първата доза. Такива симптоми обикновено са с краткотраен лек или умерен интензитет и отзвучават при продължаване на лечението без необходимост от медикаментозно лечение. 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.

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.

Данни от лабораторни изследвания

В пивотното 3-годишно клинично изпитване с ибандронова киселина 2,5 mg дневно (MF 4411) не е намерена разлика в сравнение с плацебо при лабораторните изследвания, показатели за нарушена чернодробна или бъбречна функция, увреждане на хематопоезата, хипокалциемия или хипофосфатемия. Аналогично не са отбелязани разлики между групите в клиничното проучване BM 16549 след една и две години.



Постмаркетингова употреба

Има съобщения за остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето съобщения се отнасят до пациенти с рак, но такива случаи се съобщават и при пациенти, лекувани за остеопороза. Остеонекроза на челюстта обикновено се свързва с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит). За рисков фактори също се считат диагностициран рак, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди и лоша хигиена на устната кухина (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Етанорден.

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 Етанорден, 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: Бифосфонати, АТС код: M05BA06

Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е високоактивен бифосфонат, принадлежащ към азотсъдържащата 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 нетретиран 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) прилагане 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 ибандроновата киселина при ежедневно и интермитентно приложение с интервал без лекарство 9-10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предпазване от фрактури.

При експериментални модели с животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за дозозависимо 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 С-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

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 (BMI).

Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

Костна минерална плътност (КМП)

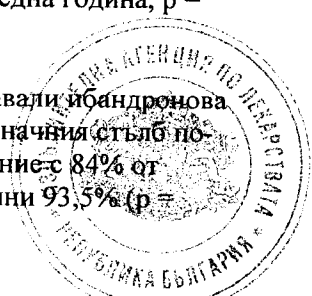
В двегодишно, двойносляпо, многоцентрово клинично изпитване (BM 16549) на жени в постменопауза с остеопороза (Т-скор на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб под – 2,5 SD на изходно ниво) е доказано, че приложението на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно е поне толкова ефективно за увеличаване на КМП, колкото на ибандронова киселина 2,5 mg дневно. Това е доказано при първичния анализ 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.

	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)
Средни относителни промени от изходното ниво % [95% CI]				
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]	3,1 [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 Етанорден 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

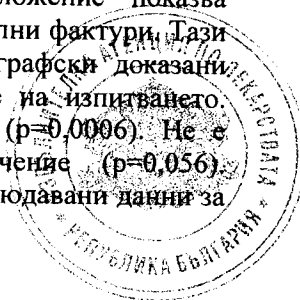
Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички времеви точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна спрямо изходното ниво е била – 76% за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и – 67% за ибандронова 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 над 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 прешлен (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 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 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 невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в клиничното изпитване MF4411, 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 костна обмяна (СТХ в урината и остеокалцин в серума) са показали очакван модел на потискане до пременопаузни 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 постменопаузна 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

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

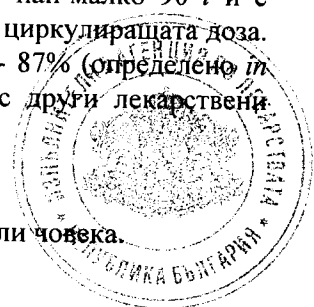
Абсорбцията на ибандронова киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт след перорално приложение е бърза и при перорален прием на дози до 50 mg, плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата, като при по-високи дози увеличението е по-голямо от пропорционалното на дозата. Максималните 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 обикновена вода). Бионаличността намалява с около 90%, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността, наблюдавана при пациентки, 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.

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 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.

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.

Пациентки с увреждане на бъбречната функция

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 (CL_{cr} 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 (CL_{cr} по-малък от 30 ml/min), получавали 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 със съответно 67%, 77% и 50% при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограниченият клиничен опит не се препоръчва приложението на ибандронова киселина при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина не е оценявана при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, 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.

Пациентки с увреждане на чернодробната функция

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.



Пациентки в старческа възраст

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).

Популация в детска възраст

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 F₁ на плъхове при екстраполирана експозиция най-малко 35 пъти над човешката експозиция. 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
Целулоза, микрокристална
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката:

Опадри II бял 85F18422 съдържа:
Поливинил алкохол
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол

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 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/Al блистери 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

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

<{ДД/ММ/ГГГГ}> <{ДД месец ГГГГ}>

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

