

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ALVODRONIC 150 mg, филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 150 mg ибандронска киселина (во форма на натриум монохидрат).

Екципиенси со познат ефект:

Содржи 2,7 mg лактоза монохидрат (еквивалентно на 2.56 mg анхидрична лактоза).

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Бели, округли, биконвексни таблети.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

ALVODRONIC е наменет за:

- Третман на дијагностицирана остеопороза кај жени во постменопауза со зголемен ризик од фрактури (видете дел 5.1).

Докажана е ефикасноста на лекот во редукцијата на веретбрални фрактури; не е утврдена ефикасноста во превенција на фрактури на вратот од фемурот.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Препорачана доза од лекот е една филм-обложена таблета од 150 mg, еднаш во месецот. Се препорачува таблетата да се зема на истиот датум секој месец.

ALVODRONIC треба да се аплицира наутро, на гладно најмалку 6 часа по последниот оброк и 1 час пред првото јадење или пиење течност (освен ако се работи за обична вода) и пред земање друг медицински производ или суплемент во исхрана (вклучувајќи калциум).

Ако пациентот заборави да го аплицира лекот, треба да се советува да ја земе таблетата наредното утро од моментот кога се сетил за пропустот, освен во случај кога временскиот период до наредното дозирање е пократок од 7 дена.

Доколку временскиот период до наредното дозирање е пократок од 7 дена, пациентот треба да чека и да ја земе дозата од лекот според утврдениот распоред на дозирање.

Не треба да се аплицираат две таблети во една недела.

Пациентот треба да прима суплементи на калциум и/или витамин Д воколку внесот со храна е недоволен (видете дел 4.4 и 4.5).

Оптималното времетраење на третманот со за остопороза со бифосфонати не е утврдено. Потребата за продолжување на третманот треба да се ре-евалуира



периодично врз основа на придобивките И потенцијалните ризици од Alvodronic на индивидуална основа за секој пациент особено по 5 или повеќе години на употреба.

Посебни популации

Пациенти со ренално оштетување

Заради ограниченото клиничко искуство ибандронска киселина не се препорачува за примена кај пациенти со клиренс на креатинин под 30 ml/мин (CLcr <30 ml/мин) (видете дел 4.4 и 5.2).

Кај пациенти со слабо или умерено ренално оштетување (CLcr ≥30 ml/мин), нема потреба од прилагодување на дозата

Пациенти со хепатално оштетување

Нема потреба од прилагодување на дозата кај оваа група на пациенти (видете дел 5.2).

Постари пациенти (>65 години)

Нема потреба од прилагодување на дозата кај оваа група на пациенти.

Педијатриски пациенти

Нема релевантни индикации за примена на ALVODRONIC кај педијатриски пациенти помлади од 18 години и не се изведени студии кај оваа старосна група (види дел 5.1 и 5.2)

Начин на апликација

За перорална примена.

- Филм обложените таблети мора да се голтаат цели, со чаша вода (180-240 ml). За да се овозможи филм обложената таблета да стигне во желудникот таа треба да се испие во исправена позиција на телото (при седење или стоење). Не треба да се употребува вода со висока концентрација на калциум. Доколку се сомневате во потенцијална високи нивоа на калциум во водата за пиење (тврда вода), се препорачува да се користи флаширана вода со ниска содржина на минерали.
- Пациентот не треба да легнува 1 час по пиењето на таблетата.
- Единствен пијалок со кој смее да се аплицира со ALVODRONIC е вода. Заради потенцијалниот ризик од орофарингеални улцерации пациентите не треба да ги шмукаат или цвакаат таблетите.

4.3 Контраиндикации

- ▲ Хипокалциемија
- ▲ Позната пречувствителност на ибандронска киселина и/или на некоја од помошните супстанции на лекот наброени во дел 6.1.
- Пациенти кои имаат историја на нарушувања на езофагусот кои го одложуваат минувањето на храната низ езофагус (стриктури или ахалазија);



- Пациенти кои не се во состојба да седат или стојат во исправена позиција најмалку 60 минути после пиењето на филм-обложената таблета;

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Хипокалциемија

Пред почеток на третманот со ALVODRONIC треба да се третира хипокалциемијата и другите присутни нарушувања на метаболизмот на коските и минералите. Редовниот внес на калциум и витамин Д е од голема важност за сите пациенти.

Гастроинтестинални иритации

Бифосфонатите наменети за перорална апликација може да ја иритираат мукозата на горниот дел од гастроинтестиналниот систем. При администрација на ALVODRONIC кај пациенти со активна болест на горниот дисгестивен систем (на пример Barret-ов езофагус, дисфагија, други болести на езофагусот, гастритис, дуоденитис или улцерации) треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост заради можното иритативно дејство на лекот и ризикот од влошување на постоечката болест.

Кај пациентите на терапија со бифосфонати пријавени се несакани дејства како: езофагитис, езофагеални улцери и ерозии (за кои во некои случаи може да е потребна хоспитализација) кои ретко се асоцирани со крварење и последователни езофагеални стриктури или перфорација.

Ризикот од појава на тешки несакани дејства врз езофагусот е поголем кај пациенти кои не се придржуваат до препораките за дозирање и/или кои по појавата на симптоми типични за езофагеално оштетување продолжиле со третманот со бифосфонати. Пациентите треба строго да се придржуваат до препораките за дозирање (видете дел 4.2).

Докторот кој го води лекувањето треба да внимава за појава на знаци или симптоми на можна езофагеална иритација и треба да ги советува пациентите доколку забележат појава на дисфагија, одиофагија, ретростернална болка или појава на ново/влошување на постоечкото печење во градите, веднаш да го прекинат третманот со ALVODRONIC и да се обратат на доктор.

И покрај тоа што податоците од контролираните клинички испитувања не укажуваат на зголемен ризик, по пуштање на лекот во промет регистрирани се случаи на гастрични и дуоденални улцери (од кои некои биле со сериозни последици и компликации) кај пациентите на терапија со перорални бифосфонати.

Треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост при конкомитантна употреба на нестероидни антиинфламаторни медицински производи и бифосфонати бидејќи и двете групи на лекови доведуваат до иритација на гастроинтестиналниот систем.



Остеонекроза на вилицата

Пријавени се случаи на остеонекроза на вилицата, најчесто по естракција на заб и/или локална инфекција (вклучувајќи остеомиелит) кај пациенти со карцином кои биле третирани примарно со интравенски бифосфонати. Повеќето од овие пациенти примале и хемотерапија и кортикостероиди. Остеонекроза на вилицата е пријавена и кај пациенти со остеопороза кои примале перорални бифосфонати.

Кај пациентите со присутни фактори на ризик (карцином, хемотерапија, радиотерапија, кортикостероиди, лоша хигиена на усна шуплина) пред почеток на третманот со бифосфонати треба да се направи детален преглед кај стоматолог.

Овие пациенти треба да избегнуваат инвазивни стоматолошки интервенции додека се на терапија со ALVODRONIC. Изведување на стоматолошка интервенција кај пациенти кои развиле остеонекроза на вилицата за време на третманот со бифосфонати, може да доведе до влошување на состојбата. Нема податоци кои би укажале дали со прекин на третманот со бифосфонати се намалува ризикот од остеонекроза на вилицата кај пациенти на кои треба да им се изведе стоматолошка интервенција. Секој пациент треба да се третира индивидуално по внимателна процена на клиничката состојба и корист/ризик односот од страна на докторот кој го води третманот.

Атипични фрактури на фемурот

Со бифосфонатната терапија се пријавени атипични субтрохантерични И диафизални феморални фрактури, пред се кај пациенти кои примаат долготрајна терапија за третман за остеопороза. Овие попречни или кратко дијагонални фрактури може да се појават насекаде по фемурот од точно под долниот трохантер до над супракондиларно. Овие фрактури се јавуваат после минимална траума или во отсуство на траума и кај некои пациенти кои имаат болка на бутот или препоните, често се поврзуваат со карактеристики на стресни фрактури, недели до месеци пред пред да се појави комплетна феморална фрактура. Фрактурите често се билатерални, затоа контралатералниот фемур треба да се испита кај пациенти третирани со бифосфонати кои претрпеле фрактура на феморалната оска. Исто така се пријавени И некавалитетни лекувања на овие фрактури. Прекин на бифосфонатната терапија дава сомнеж дека имаат атипична феморална фрактура која би се очекувала при евалуацијата на пациентот, врз основа на индивидуалната проценка на ризик/корист.

Во тек на бифосфонатниот третман, пациентите треба да бидат советувани да ја пријават секоја болка на бутот, колкот или препоните и да се следат симптомите кај секој пациент за некомплетна фрактура на фемурот.

Ренално оштетување

Заради ограниченото клиничко искуство ибандронска киселина не се препорачува за примена кај пациенти со клиренс на креатинин под 30 ml/мин (CLcr <30 ml/мин) (видете дел 5.2).



Интoлеранција на галактоза

Пациенти кои покажуваат наследна интолеранција на галактоза, Lapp-лактоза дефицит или малапсорпција на глукоза-галактоза, не треба да го примаат овој производ.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Интеракции со храна

Храната обично ја намалува пероралната биорасположивост на ибандронска киселина. Врз апсорпцијата на ибандронска киселина посебно влијаат производите кои содржат калциум вклучувајќи го и млекото и други поливалентни катјони (магнезиум, железо и алуминиум), што е компатибилно со податоците од анималните студии. Заради тоа ибандронската киселина се аплицира наутро, на гладно најмалку 6 часа по последниот оброк и 1 час пред првото јадење (видете дел 4.2).

Интеракција со други лекови

Не е веројатна метаболна интеракција, бидејќи ибандронската киселина не ги инхибира главните хумани хепатални изоензими на P450 и докажано е дека не го индуцира хепатичниот P450 цитохром систем кај глупци (види дел 5.2). Ибандронската киселина се елиминира единствено преку ренална екскреција и не подлежи на биотрансформација.

Суплементи на калциум, антациди и некои перорални медицински производи кои содржат поливалентни катјони

Врз апсорпцијата на ибандронска киселина влијаат суплементите на калциум, антацидите и пероралните медицински производи кои содржат поливалентни катјони (магнезиум, железо и алуминиум). Поради тоа, пациентот не смее да зема други медицински производи наменети за перорална апликација најмалку 6 часа пред и 1 час по апликацијата на ибандронска киселина.

Ацетилсалицилна киселина и НСАИЛ

Во две годишна студија спроведена кај жени со постменопаузна остеопороза (BM 16549) инциденцата на појава на несакани дејства врз горниот гастроинтестинален систем кај пациенти кои биле на конкомитантна терапија со ацетилсалицилна киселина или НСАИЛ беше слична со инциденцата кај пациенти кои примале ибандронска киселина во доза од 2.5 mg на ден или 150 mg еднаш месечно во времетраење од 1 односно 2 години.

H2 блокатори или инхибитори на протонска пумпа

Од над 1500 пациенти вклучени во студијата за (BM 16549) за споредба на месечниот и дневниот режим на дозирање на ибандронска киселина, 14% односно 18% од пациентите имале потреба од примена на хистамински блокатори или инхибитори на протонската пумпа по период од 1 година и 2 години, соодветно.

Инциденцата на појава на несакани дејства врз горниот гастроинтестинален систем беше слична помеѓу пациентите кои примале 150 mg еднаш месечно и пациентите кои примале 2.5 mg/ден ибандронска киселина.



Кај здрави машки доброволци и жени во постменопауза при интравенска апликација на ранитидин беше регистриран пораст на биорасположивоста на ибандронска киселина за околу 20%. Овој пораст најверојатно се должи на редуцираниот гастричен ацидитет и е во рамките на нормалната варијабилност на биорасположивоста на ибандронска киселина. Заради тоа, нема потреба од прилагодување на дозата при истовремена апликација на ALVODRONIC и H2 антагонисти или други супстанции кои ја зголемуваат pH на желудникот.

4.6. Фертилност, бременост и лактација

Бременост

Нема податоци за употребата на ибандронска киселина кај бремени жени. Студиите изведени кај стаорци покажуваат репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик кај луѓе. Заради тоа, ALVODRONIC не треба да се применува за време на бременост.

Доење

Нема податоци дали ALVODRONIC се излучува во хуманото млеко. Студиите изведени кај стаорци укажуваат на присуство на ниска концентрација на ибандронска киселина во млекото по интравенска апликација на лекот кај стаорци. ALVODRONIC е контраиндициран за употреба за време на доење.

Фертилност

Нема податоци за ефектот на ибандронската киселина кај луѓе. Во репродуктивните студии кај стаорци преку орална рута, ибандронската киселина ја намалила фертилноста. Во студии кај стаорци преку интравенска рута, ибандронската киселина ја намалила фертилноста при примена на високи дневни дози (видете дел 5.3)

4.7. Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Врз база на фармакодинамскиот и фармакокинетскиот профил и пријавените несакани дејства, очекувано е дека ибандронската киселина нема влијание или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини.

4.8. Несакани ефекти

Резиме на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на ибандронска киселина е изведен на контролирани клинички испитувања и искуства од пост-маркетиншко следење. Најчесто пријавувани несакани ефекти биле артралгија и симптоми слични на грип. Овие симптоми се вообичаено поврзани со првата доза, воглавно краткотрајни, со благ или умерен интензитет, и најчесто исчезнуваат во тек на третманот без да се преземат корективни мерки (види параграф “грип како болест”)

Табеларен преглед на несакани дејства

Во табела 1 е презентирани преглед на несакани дејства



Без изведени 4 плацебо-контролирани клинички студии со вклучени 1251 пациент (повеќето од испитаниците беа од клучната тригодишна студија-MF 4411) за испитување на безбедноста од употреба на ибандронска киселина како перорален третман во доза од 2.5 mg/ден.

Во две годишна студија (BM 16549) кај жени со постменопаузна остеопороза беше регистриран сличен безбедносен профил на ибандронска киселина во доза од 2.5 mg/ден и ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно. Несакани дејства се јавиле кај 22.7% и 25.0% од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно во период од 1 година и 2 години, соодветно.

Табела 1: Несакани дејства пријавени за време на студии од фаза III (BM 16549 и MF 4411) кај жени со постменопаузна остеопороза кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно или 2.5 mg/ден и во постмаркетингското искуство

Несаканите дејства се наведени според MedDRA во класи на органи и системи и според фреквенцијата на јавување. Категориите според фреквенцијата на јавување се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); повремени ($\geq 1/1000$, $<1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); многу ретки ($<1/10000$) и непознати (не можат да бидат проценети од достапните податоци). Во рамките на секоја група на фреквенција, Несаканите дејства се прикажани според опаѓање на интензитетот.				
Класи на органи и системи	Чести	Повремени	Ретки	Многу ретки
Нарушувања на имуниот систем			Реакции на преосетливост	Анафилактична реакција/шок*
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица		
Нарушувања на очи			Окуларна инфламација*†	
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем*	Езофагитис, гастритис, гастро-езофагеален рефлукс, диспесија, дијареа,	Езофагит вклучувајќи улцери или стриктури и дисфагија, повраќање и флатулентност	Дуоденитис	



Несаканите дејства се наведени според MedDRA во класи на органи и системи и според фреквенцијата на јавување. Категориите според фреквенцијата на јавување се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); повремени ($\geq 1/1000$, $<1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); многу ретки ($<1/10000$) и непознати (не можат да бидат проценети од достапните податоци). Во рамките на секоја група на фреквенција, Несаканите дејства се прикажани според опаѓање на интензитетот.

Класи на органи и системи	Чести	Повремени	Ретки	Многу ретки
Нарушувања на имуниот систем			Реакции на преосетливост	Анафилактична реакција/шок*
	абдоминална болка, наузеа			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Раш		Ангиедем, фацијален едем, уртикарија	
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво	Мускуло ske летна болка, артралгија, мијалгија, грчеви во мускулите, вкочанетост на мускулите	Болка во грбот	Атипични субтрохантерични И диафизални феморални фрактури †	Остеонекроза на вилицата*†
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Симптоми слични на грип*	Слабост		

*Видете ги понатамошните информации подолу

†Идентификувани во постмаркетиншкото искуство.

Опис на селектирани несакани реакции

Гастроинтестинални несакани реакции

Во студијата со апликација на ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно беа вклучени пациенти со историја на гастроинтестинална болест вклучувајќи пациенти со пептичен улкус без скорешно крварење или хоспитализација и пациенти со регулирана диспепсија или рефлукс. Кај овие пациенти немаше разлика во инциденцата на несакани дејства врз горниот гастроинтестинален



систем при примена на ибандронска киселина во доза од 2.5 mg/ден во однос на ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно.

Симптоми слични на грип

Симптомите слични на грип вклучуваат појави пријавени како акутна фазна реакција или симптоми вклучувајќи ги: мијалгија, артралгија, треска, слабост, наузеа, губиток на апетит или болки во коските.

Остеонекроза на вилицата

Пријавени се случаи на остеонекроза на вилицата, кај пациенти кои биле на терапија со бифосфонати. Повеќето од овие пријави се од пациенти со карцином, но регистрирани се случаи на остеонекроза и кај пациенти со остеопороза кои примале бифосфонати. Остеонекрозата на вилицата најчесто е асоцирана со екстракција на заб и/или локална инфекција (вклучувајќи остеомиелит). Фактори на ризик се карцином, хемотерапија, радиотерапија, кортикостероиди, лоша хигиена на усна шуплина (видете дел 4.4).

Окуларна инфламација

Појави на окуларна инфламација како што е увеитис, еписклеритис и склеритис се пријавени по примена на ибандронска киселина. Во некои случаи овие појави не се разрешуваат додека не се прекине терапијата со ибандронска киселина.

Анафилактична реакција/шок

Пријавени се случаи на анафилактична реакција/шок, вклучувајќи и смртни случаи, кај пациенти третирани интравенски со ибандронска киселина.

Пријава на сомневање во несакани реакции

Важно е да се пријавува сомневање во несакани реакции после добивањето на одобрение за ставање во промет на медицинскиот производ. Тоа овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик на медицинскиот производ. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање во несакани реакции преку националниот систем за пријавување на несакани ефекти.

4.9.Предозирање

Нема податоци за третман на предозирање со ибандронска киселина.

Врз основа на податоците за оваа класа на лекови, несакани дејства кои може да се јават при перорално третирање со ибандронска киселина се симптоми од горниот гастроинтестинален систем (абдоминална болка, диспепсија, езофагитис, гастритис или улцерации) или хипокалциемија. За третман на предозирање треба да се аплицира млеко или антациди за да ја врзат ибандронската киселина а несаканите дејства треба да се третираат симптоматски. Не треба да се индуцира повраќање заради ризикот од езофагеална иритација; пациентот треба да се држи во исправена положба на телото.



5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Бифосфонати. Медицински производи за третман на болести на коски.

АТС код: M05B A 06

Ибандронската киселина е високо потентен бифосфонат кој припаѓа на групата бифосфонати кои во својот состав содржат азот и специфично делуваат врз коскениот ткиво инхибирајќи ја остеокластичната активност без притоа да влијаат врз создавањето на коската. Ибандронската киселина не интерферира со миграцијата на остеокластите.

Ибандронската киселина доведува до прогресивно зголемување на коскената маса и намалена инциденца на фрактури преку редукција на зголемениот метаболизам на коската кај жени во постменопауза.

Фармакодинамски ефект

Фармакодинамиско дејство на ибандронската киселина е инхибиција на коскената ресорпција.

Ин vivo, ибандронската киселина ја спречува експериментално индуцираната деструкција на коската предизвикана со: кастрација на гонадите, ретиноиди, тумори или екстракти од тумори. Докажана е инхибицијата на ендегената коскена ресорпција кај млади (брзо растечки) стаорци и последователното зголемување на нормалната коскена маса споредено со нетретирани животни.

Анималните студии докажуваат дека ибандронската киселина е високо потентен инхибитор на остеокластичната активност. Со примена на дози за 5000 пати повисоки од вообичаената препорачана доза за третман на остеопороза, кај стаорци во раст не беше регистрирано нарушување на минерализацијата.

Двата долготрајни режими на дозирање, со дневна и интермитентна (со подолги интервали помеѓу дозите) апликација на лекот, кај кучиња и мајмуни беа асоцирани со создавање на нова коска со нормален квалитет и одржана или зголемена механичка сила на коската дури при примена на токсични дози од лекот.

Во клиничката студија (MF 4411) изведена кај луѓе, беше докажана ефикасноста на двата режими на дозирање, со дневно и интермитентно (со интервал од 9-10 недели без апликација на лекот) дозирање. Во студијата беше докажана ефикасноста на ибандронската киселина во превенција на фрактури.

Кај анималните модели ибандронската киселина доведе до биохемиски промени кои укажуваат на дозно-зависна инхибиција на коскената ресорпција, вклучувајќи супресија на уринарните биохемиски маркери за деградација на колагенот во коската (како деоксипиридинолин и вкрстено-поврзани N-телопептиди на колаген тип I-NTX).

Во студија за биоеквивалентност (студија фаза I), со вклучено 72 жени во постменопауза кои перорално примале 150 mg ибандронска киселина на секои 28 дена и вкупно примиле 4 дози од лекот, 24 часа по апликација на првата доза беше регистрирана инхибиција на серумскиот СТХ (средна инхибиција 28%), а 6 дена покасно беше регистрирана средна максимална инхибиција (69%). Шест дена по апликација на третата и четвртата доза од лекот беше регистрирана средна



максимална инхибиција на серумскиот СТХ од 74% со редукција на средната инхибиција од 56% 28 дена по апликација на четвртата доза. Со прекин на понатамошна апликација на лекот беше забележана намалена супресија на биохемиските маркери за коскена ресорпција.

Клиничка ефикасност

Со цел да се издвојат жените со зголемен ризик од остеопоротични фрактури треба да се земат во предвид независните ризик фактори како: ниска густина на минерали во коската (BMD), возраста на пациентката, историја на фрактури, висок коскен метаболизам, и низок BMI.

Ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно

Густина на минерали во коската (Bone mineral density-BMD)

Во две годишна, двојно-слепа мултицентрна киселина (BM 16549) спроведена кај жени со постменопаузна остеопороза (почетна вредност на BMD Т резултат на лумбален рбет <-2.5 SD), ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно покажа најмалку иста ефикасност во зголемување на BMD со ибандронска киселина 2.5 mg/ден.

Овој ефект на ибандронска киселина беше докажан во примарната анализа по една година и во потврдната анализа по 2 години (Табела 2).

Табела 2: Средна релативна промена во однос на почетната вредност на BMD на лумбален рбет, целиот колк, врат на фемур и трохантер по една година терапија (примарна анализа) и по две години терапија (Пер-протокол популација)-студија (BM 16549)

	Едногодишни податоци од студијата BM 16549		Двогодишни податоци од студијата BM 16549	
Средна релативна промена од почетната вредност % (CI)	Ибандронска киселина 2.5 mg/ден (N=318)	Ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно (N=320)	Ибандронска киселина 2.5 mg/ден (N=294)	Ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно (N=291)
BMD на лумбален рбет	3.9 (3.4, 4.3)	4.9 (4.4, 5.3)	5.0 (4.4, 5.5)	6.6 (6.0, 7.1)
BMD на целиот колк	2.0 (1.7, 2.3)	3.1 (2.8, 3.4)	2.5 (2.1, 2.9)	4.2 (3.8, 4.5)
BMD на вратот од фемурот	1.7 (1.3, 2.1)	2.2 (1.9, 2.6)	1.9 (1.4, 2.4)	3.1 (2.7, 3.6)
BMD на трохантерот	3.2 (2.8, 3.7)	4.6 (4.2, 5.1)	4.0 (3.5, 4.5)	6.2 (5.7, 6.7)



Ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно споредено со ибандронска киселина 2.5 mg/ден покажа подобар ефект во однос на зголемување на BMD на лумбален рбет во проспективно испланираната анализа по една година ($p=0.002$) и по 2 години ($p<0.001$).

За време на примарната анализа кај 91.3% ($p=0.005$) од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно регистриран е зголемен или еднаков на почетната вредност лумбален BMD споредено со 84% од пациентите кои примале ибандронска киселина 2.5 mg/ден. При потврдната анализа (по 2 години) овој ефект е регистриран кај 93.5% ($p=0.004$) и 86.4% од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и ибандронска киселина 2.5 mg/ден, соодветно.

За време на примарната анализа кај 90% ($p<0.001$) од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно регистриран е зголемен или еднаков на почетната вредност BMD на целиот колк споредено со 76.7% од пациентите кои примале ибандронска киселина 2.5 mg/ден. При потврдната анализа (по 2 години) овој ефект е регистриран кај 93.4% ($p<0.001$) и 78.4% од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и ибандронска киселина 2.5 mg/ден, соодветно.

Со вклучување на построг критериум (комбинирано дејство врз лумбален BMD и BMD на целиот колк) кај 83.9% ($p<0.001$) и 65.7% од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и ибандронска киселина 2.5 mg/ден, соодветно, за време на примарната анализа регистриран е зголемен или еднаков на почетната вредност BMD.

При потврдната анализа (по 2 години) овој ефект е регистриран кај 87.1 % ($p<0.001$) и 70.5% од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и ибандронска киселина 2.5 mg/ден, соодветно.

Биохемиски маркери за коскен метаболизам

При сите временски точки на мерење на серумскиот СТХ (на пример во месец 3, 6, 12 и 24) беше регистрирана клиничка значајна редукција на СТХ. По една година (примарна анализа) средната релативна промена од почетната вредност беше -76% за ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и -67% за ибандронска киселина 2.5 mg/ден.

По две години средната релативна промена од почетната вредност беше -68% и -62% за ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и ибандронска киселина 2.5 mg/ден, соодветно.

По една година (примарна анализа) кај 83.5% ($p=0.006$) од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и кај 73.9% од пациентите кои примале ибандронска киселина 2.5 mg/ден е регистрирана редукција на СТХ ≥ 50 .

По две години редукција на СТХ ≥ 50 регистрирана е кај 78.7% ($p=0.002$) од пациентите кои примале ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно и кај 65.6% од пациентите кои примале ибандронска киселина 2.5 mg/ден.

Врз основа на резултатите добиени во студијата BM 16549 ибандронска киселина 150 mg/еднаш месечно се очекува да има најмалку иста ефикасност во превенција на коскени фрактури со ибандронска киселина 2.5 mg/ден.



Ибандронска киселина 2.5 mg/ден

Во почетната, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија за фрактури (MF 4411) беше утврдена клинички сигнификантна и медицински значајна редукција на инциденцата на нови радиолошки морфометриски и клинички вертебрални фрактури (Табела 4). Во оваа студија беше проценето дејството на перорална апликација на ибандронска киселина во доза од 2.5 mg/ден и 20 mg интремитентно.

Ибандронска киселина беше аплицирана 60 минути пред првото јадење или земање пијалоци. Студијата опфати жени на возраст од 55-80 години кои се најмалку 5 години во постменопауза, со BMD T-резултат на лумбален рбет (за најмалку еден пршлен L1-L4) за 2-5 SD понизок од пременопаузната вредност и кои имаа 1-4 вертебрални фрактури.

Сите пациентки дневно примаа по 500 mg Ca и 400 IU витамин Д. Ефикасноста на дејството на ибандронска киселина беше проценета кај 2928 пациентки.

Ибандронска киселина 2.5 mg/ден покажа статистички и медицински значајна редукција на инциденцата на нови вертебрални фрактури. За време на тригодишната студија овој режим на дозирање ја намали појавата на нови радиолошки фрактури за 62% ($p=0.0001$). Релативна редукција на ризикот беше регистрирана и по 2 години ($p=0.0006$). Не беше забележана статистички значајна разлика по една година терапија ($p=0.056$). Нема индикација за намалување на ефектот со времето.

Беше регистрирана значајна редукција (49%; $p=0.011$) на инциденцата на клинички вертебрални фрактури. Силниот ефект на лекот врз редукцијата на вертебрални фрактури може да се забележи и преку статистички сигнификантната редукција на губиток во висина во однос на плацебо ($p<0.0001$).

Табела 3: Резултати од три годишната студија за фрактури MF 4411 (% , 95% CI)

	Плацебо (n=974)	Ибандронска киселина 2.5 mg (n=977)
Редукција на релативниот ризик од нови морфометриски вертебрални фрактури		62% (40.9, 75.1)
Инциденца на нови морфометриски вертебрални фрактури	9.56% (7.5, 11.7)	4.68% (3.2, 6.2)
Редукција на релативниот ризик од клинички вертебрални фрактури		49% (14.03, 69.49)
Инциденца на клинички вертебрални фрактури	5.33% (3.73, 6.92)	2.75% (1.61, 3.89)
Средна промена на BMD на лумбалниот рбет во	1.26% (0.8, 1.7)	6.54% (6.1, 7.0)



однос на почетната вредност (во година 3)		
Средна промена на BMD на целиот колк во однос на почетната вредност (во година 3)	-0.69% (-1.0, -0.4)	3.36% (3.0, 3.7)

Терапискиот ефект на ибандронска киселина беше проценет и преку анализа на субпопулацијата на пациенти со почетна вредност на лумбален BMD T-резултат < 2.5 SD.

Табела 4: Резултати од три годишната студија за фрактури MF 4411 (% , 95% CI) кај пациенти со почетна вредност на лумбален BMD T-резултат < 2.5 SD.

	Плацебо (n=587)	Ибандронска киселина 2.5 mg (n=575)
Редукција на релативниот ризик од нови морфометриски вертебрални фрактури		59% (34.5, 74.3)
Инциденца на нови морфометриски вертебрални фрактури	12.54% (9.53, 15.55)	5.36% (3.31, 7.41)
Редукција на релативниот ризик од клинички вертебрални фрактури		50% (9.49, 71.91)
Инциденца на клинички вертебрални фрактури	6.97% (4.67, 9.27)	3.57% (1.89, 5.24)
Средна промена на BMD на лумбалниот рбет во однос на почетната вредност (во година 3)	1.13% (0.6, 1.7)	7.01% (6.5, 7.6)
Средна промена на BMD на целиот колк во однос на почетната вредност (во година 3)	-0.70% (-1.1, -0.2)	3.59% (3.1, 4.1)

Кај ниту еден од пациентите од студијата MF 4411 не беше регистрирана редукција на не-вертебралните фрактури; ибандронат покажа ефикасност во редукција на



ризикот од не-вертебрални фрактури (регистрирана редукција од 69%) кај високо ризичната субпопулација (BMD T-резултат на врат на фемур < -3.0).

Дневната апликација на 2.5 mg резултираше со прогресивно зголемување на BMD на вертебралниот и не-вертебралниот дел од скелетот.

Тригодишниот пораст на BMD во однос на почетната вредност кај групата на терапија со ибандронска киселина 2.5 mg и плацебо групата беше 5.3% и 6.5%, соодветно. Зголемувањата на BMD на колкот во однос на почетната вредност беа: 2.8% на вратот на фемурот, 3.4% на целиот колк и 5.5% на трохантерот.

Биохемиските маркери за метаболизам на коската (урнарен СТХ и серумски остеокалцин) покажаа очекуван пад до пре-менопаузните вредности а максимална супресија на биохемиските маркери беше регистрирана по период од 3-6 месеци терапија.

Еден месец по почеток на третманот со ибандронска киселина 2.5 mg беше регистрирана клинички сигнификантна редукција од 50% на биохемиските маркери за коскена ресорпција.

По прекин на третманот степенот на коскена ресорпција се враќа на патолошкото ниво карактеристично за постменопаузна остеопороза (односно на нивото на коскена ресорпција пред почеток со терапијата).

Хистолошките анализи на биоптичен материјал од коска земен од жени во постменопауза кои 2 и 3 години примале терапија укажуваат на коска со нормален квалитет, без никакви нарушувања на минерализацијата.

Педијатриска популација (види дел 4.2 и дел 5.2)

Alvudronic не е проучуван кај педијатриската популација, па не се достапни податоци за ефикасноста и безбедноста на лекот за оваа група на пациенти.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Различните студии изведени кај животни и луѓе укажуваат дека примарниот фармаколошки ефект на ибандронска киселина не е во директна корелација со моменталната концентарција на лекот во плазмата.

Абсорпција

По перорална апликација, ибандронската киселина брзо се ресорбира од горниот гастроинтестинален систем. Плазматската концентрација се зголемува пропорционално со дозата до внес на 50 mg ибандронска киселина; со зголемување на дозата над 50 mg регистриран е поголем раст на плазматската концентрација. При апликација на лекот на гладно, максимална концентрација во плазмата се достигнува по 0.5-2 часа (средна вредност 1 час). Апсолутната биорасположивост е околу 0.6%. При апликација на лекот со храна и пијалоци (освен вода) се намалува степенот на апсорпција. При земање на лекот со класичен појадок регистрирано е намалување на биорасположивоста на ибандронска киселина за околу 90% во однос на апликација на гладно. Нема значајно намалување на биорасположивоста при апликација на ибандронска киселина 60 минути пред првиот оброк во денот. Регистрирана е редукција на ефектот врз BMD и биорасположивоста на ибандронска киселина при внес на храна пред изминување на 60 минути од апликацијата на лекот.



Дистрибуција

По почетната системска експозиција, ибандронската киселина брзо се врзува за коските или се елиминира преку урината. Кај луѓе терминалниот волумен на дистрибуција е најмалку 90 L, а количината која се врзува за коската изнесува околу 40-50% од лекот присутен во циркулацијата. При апликација на терапевтска доза во *ин витро* услови, врзувањето за плазматските протеини е околу 86-87% и има мал потенцијал за појава на интеракции заради истиснување на лекот од неговото врзувачко место од страна на други лекови.

Биотрансформација

Нема докази за метаболизирање на ибандронската киселина кај животни или луѓе.

Елиминација

Апсорбираната фракција на ибандронска киселина се одстранува од циркулацијата преку апсорпција од коската (овој дел е околу 40-50%) кај жени во постменопауза. Останатиот дел се елиминира непроменет преку бубрезите. Нересорбираната фракција на ибандронска киселина се елиминира непроменета преку фецесот.

Полуживотот на елиминација на лекот покажува широк опсег (10-72 часа) и зависи од времетраењето на студијата, дозата и од осетливоста на испитувањето; вистинскиот терминален полуживот на елиминација најверојатно е подолг, слично како кај останатите бифосфонати.

Концентрацијата на лекот во плазмата брзо опаѓа и достигнува до 10% од максималната вредност, 3 и 8 часа по интравенска или перорална апликацијата, соодветно.

Тоталниот клиренс на ибандронска киселина е низок со средна вредност од 84-160 ml/мин. Реналниот клиренс (околу 60 ml/мин кај здрави жени во постменопауза) изнесува околу 50-60% од тоталниот клиренс и е зависен од клиренсот на креатинин. Разликата помеѓу тоталниот и реналниот клиренс го прикажува врзувањето за коската.

Во начинот на секреција не се вклучени познати кисели или базни транспортни системи, кои се вклучени во екскреција на други активни супстанции. Дополнително, ибандронската киселина не ги инхибира главните хумани хепатални P450 изоензими и не го индуцира хепаталниот цитохром P450 систем кај стаорци.

Посебни популациони групи

Пол

Биорасположивоста и фармакокинетиката на ибандронска киселина се слични кај мажи и жени.

Раса

Нема докази за клинички релевантни разлики во диспозицијата на ибандронска киселина помеѓу азијати и припадниците на белата раса. Постојат малку податоци за пациентите од црна раса.



Пациенти со ренално оштетување

Експозицијата на ибандронска киселина кај пациенти со различен степен на ренално оштетување е асоцирана со клиренсот на креатинин (CLcr).

Во студијата BM 16549 во која поголем дел од пациентите беа со слабо или умерено ренално оштетување (CLcr >30 ml/мин), беше утврдено дека нема потреба од прилагодување на дозата кај овие пациенти.

Кај пациентите со тешко ренално оштетување (CLcr <30 ml/мин) кои во времетраење од 21 ден перорално примале дневна доза од 10 мг ибандронска киселина, регистрирани се 2-3 пати повисоки плазматски концентрации во однос на пациентите со нормална ренална функција а тоталниот клиренс на ибандфронска киселина бил 44 ml/мин. По интравенска апликација на доза од 0.5 mg кај пациенти со тешко ренално оштетување беше регистрирано намалување на тоталниот, реналниот и не-реналниот клиренс за 67%, 77% и 50%, соодветно; не беше забележана намалена подносливост на лекот со порастот на изложеност.

Заради ограниченото клиничко искуство, ибандронска киселина не се препорачува за употреба кај пациенти со тешко ренално оштетување (видете дел 4.2 и 4.4). Не беше проценета фармакокинетиката на ибандронска киселина кај пациенти со терминална бубрежна инсуфициенција која е третирана на друг начин освен со хемодијализа.

Нема податоци за фармакокинетиката на ибандронска киселина кај пациентите со терминална бубрежна инсуфициенција и заради тоа лекот не се препорачува за употреба кај оваа група на пациенти.

Пациенти со хепатално оштетување (види дел 4.2)

Нема податоци за фармакокинетиката на ибандронска киселина кај пациенти со хепатално оштетување. Ибандронската киселина не се метаболизира и се елиминира преку ренална екскреција и врзување за коската; поради тоа хепарот нема значајно влијание врз клиренсот на лекот.

Заради тоа, нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со хепатално оштетување.

Постари пациенти (види дел 4.2)

Во мултиваријабилните анализи, возраста не влијаеше врз ниту еден од испитуваните фармакокинетски параметри. Единствен фактор кој може да се земе во предвид е реналната функција која е послаба кај постари пациенти (видете дел *Пациенти со ренално оштетување*).

Педијатриска популација (види дел 4.2 и дел 5.1)

Нема податоци за примена на лекот кај пациенти под 18 години.

5.3.Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Регистрирано е токсично дејство (на пример оштетување на бубрезите) само при изложување на кучиња на дози од лекот над максималната дозволена доза за луѓе. Овие податоци немаат клиничка релевантност.



Мутагеност/канцерогеност

Нема докази за канцерогено дејство на лекот. Испитувањата за генотоксичност не укажуваат на генотоксично дејство на ибандронската киселина.

Репродуктивна токсичност

Нема докази за фетална токсичност или тератогено дејство на ибандронска киселина при перорална апликација кај стаорци и зајаци. Не беа забележани несакани дејства врз развојот на F1 младенчиња на стаорци при експозиција на лекот најмалку 35 пати повисока од експозицијата кај луѓе.

Во репродуктивни студии кај стаорци низ орална рута ефектот на фертилитетот се состои од зголемени преимплатални загуби при дозни нивоа од 1мг/кг/ден и повисоки. Во репродуктивни студии кај стаорци преку интравенска рута, ибандронската киселина го намалила бројот на сперматозоиди при дози од 0,3 мг и 1 мг/кг/ден и ја намалила фертилноста кај мажјациите при 1 мг/кг/ден а кај канките при 1,2 мг/кг/ден

Несаканите дејства на ибандронската киселина регистрирани во студиите за репродуктивна токсичност кај стаорци се вообичаени за оваа класа на лекови (бифосфонати) и вклучуваат: намален број на имплантациони места, интерферирање со спонатаниот партус, зголемена појава на висцерални варијации (ренален-пелвис-уретер синдром).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

Јадро на таблетата:

- Повидон
- Микрокристална целулоза
- Прежелатинозен пченкарен скроб
- Кросповидон
- Колидна дехидрирана силика
- Глицерол дибехенат

Филм обложување:

- Opadry Oy-LS-28908 (White II) кој се состои од: хипромелоза, лактоза монохидрат, титаниум диоксид (E 171), макрогол 4000.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

4 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.



6.5 Пакување

Алуминиумски блистери (PA/Aluminium/PVC-Aluminium) со 1 филм-обложени таблета.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Неупотребената количина од лекот треба да се уништи во согласност со важечките прописи. Ослободувањето на фармацевтски производи во околината треба да се минимизира.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Носител на одобрението за промет

АЛВОГЕН ДОО БАРИЦЕ - Претставништво Скопје

Ул. Козара 13 А

1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-2278/11 од 26.07.2011

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

26.07.2011

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2016 година.

