

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronat PharmaS 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 150 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadržava 2,7 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1).

Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, dok djelotvornost u smanjenju prijeloma vrata bedrene kosti nije pokazana.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 150 mg jedanput mjesečno. Najbolje je tabletu uzeti istog datuma svaki mjesec.

Lijek Ibandronat PharmaS treba uzeti nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i 1 sat prije uzimanja prve hrane ili pića (osim obične vode) na početku dana (vidjeti dio 4.5) te drugih oralnih lijekova ili nadomjesnih preparata (uključujući kalcij).

Ako se preskoči jedna doza, bolesnici trebaju uzeti jednu Ibandronat PharmaS tabletu od 150 mg ujutro nakon što se toga prisjete, osim ako bi prema rasporedu sljedeću dozu trebali uzeti unutar narednih sedam dana. Bolesnici bi se potom trebali vratiti uzimanju svoje doze jedanput mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ako se sljedeća planirana doza treba uzeti unutar narednih sedam dana, bolesnici bi trebali pričekati do te doze i zatim nastaviti uzimati jednu tabletu mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ne smiju se uzeti dvije tablete u istom tjednu.

Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatne količine kalcija i/ili vitamina D (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Optimalno trajanje terapije osteoporoze bisfosfonatima nije utvrđeno. Potreba za nastavkom terapije treba se periodično reevaluirati vodeći računa o korisnim učincima i potencijalnim rizicima ibandronatne kiseline za svakog pojedinog bolesnika, pogotovo nakon 5 ili više godina primjene.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ibandronatna kiselina se ne preporučuje bolesnicima čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min zbog ograničenih kliničkih iskustava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega, čiji je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija (>65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ibandronatna kiselina nije bila značajno primjenjivana u djece mlađe od 18 godina pa nije ispitivana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

- Tablete treba progutati cijelu uz čašu vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju. Ne smije se koristiti voda s visokom koncentracijom kalcija. U slučaju zabrinutosti zbog potencijalno visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda) preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.
- Nakon uzimanja lijeka Ibandronat PharmaS bolesnik ne smije leći sljedećih sat vremena.
- Voda je jedino piće s kojim se lijek smije uzimati.
- Bolesnici ne smiju sisati ili žvakati tablete zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- hipokalcijemija
- nepravilnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju jednjaka kao što su strikture ili ahalazija
- nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja barem 60 minuta

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Postojeća hipokalcijemija se mora korigirati prije početka terapije ibandronatnom kiselinom. Ostali poremećaji koštanog i mineralnog metabolizma trebaju se također učinkovito liječiti. Odgovarajući unos kalcija i vitamina D je važan u svih bolesnika.

Gastrointestinalna iritacija

Peroralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog moguće pojave ovih učinaka iritacije i mogućnosti pogoršanja osnovne bolesti, potreban je oprez kada se ibandronatna kiselina propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

U bolesnika koji peroralno uzimaju bisfosfonate prijavljene su nuspojave kao što su ezofagitis, ulkusi jednjaka i erozije jednjaka, koji su u nekim slučajevima bili teški i zahtijevali su bolničko liječenje, rijetko s krvarenjem ili praćeni strikturom jednjaka ili perforacijom. Rizik od teških štetnih događaja na jednjaku čini se veći u bolesnika koji se ne pridržavaju uputa o doziranju i/ili koji nastavljaju peroralno primjenjivati bisfosfonate nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju jednjaka. Bolesnici trebaju obratiti posebnu pozornost i pridržavati se uputa o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Liječnici trebaju pomno pratiti pojavu bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuju na moguću reakciju jednjaka, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati ibandronatnu kiselinu i da potraže liječničku pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, retrosternalna bol, žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice.

Dok u kliničkim ispitivanjima nije primijećen povećani rizik, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su kod peroralne primjene bisfosfonata ulkusi želuca i dvanaesnika, od kojih su neki bili teški i s komplikacijama.

Budući da su i nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezani s iritacijom probavnog sustava, potrebno je oprez tijekom njihove istovremene primjene.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti, koja se obično povezuje s vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis), primijećena je u bolesnika s malignom bolešću čije je liječenje uključivalo bisfosfonate koji su primarno primijenjeni intravenski. Mnogi su od tih bolesnika primali i kemoterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza čeljusti primijećena je i u bolesnika s osteoporozom koji su bisfosfonate uzimali peroralno.

U bolesnika s pratećim faktorima rizika (npr. maligna bolest, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi ili loša zubna higijena) prije liječenja bisfosfonatima preporučuje se pregled zubi i odgovarajući preventivni stomatološki zahvati.

Za vrijeme trajanja liječenja takvi bi bolesnici, ako je moguće, trebali izbjegavati invazivne stomatološke zahvate. U bolesnika u kojih se osteonekroza čeljusti pojavi tijekom liječenja bisfosfonatima oralnokirurški zahvat mogao bi pogoršati stanje. Nema podataka o tome smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima su potrebni stomatološki zahvati. Liječnik koji provodi liječenje mora na temelju svoga stručnog mišljenja odrediti plan liječenja na osnovi procjene koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipične suprotrohanteričke frakture dijafize femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi prijelomi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed nezatne traume ili bez traume, i neki bolesnici su osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana s nalazom stres-fraktura na snimkama, tjednima, pa i mjesecima prije kliničke slike potpunog prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma. U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedru, kuku ili preponi te svakog bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog kliničkog iskustva, ibandronatna kiselina se ne preporučuje u bolesnika čiji je klirens kreatinina ispod 30 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Nepodnošenje galaktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija lijek-hrana

Bioraspoloživost peroralno uzete ibandronatne kiseline u pravilu je smanjena u prisutnosti hrane. Osobito proizvodi koji sadrže kalcij, uključujući mlijeko, i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo), često mogu utjecati na apsorpciju ibandronatne kiseline, što je u skladu s podacima iz ispitivanja provedenih u životinja. Bolesnici bi stoga ibandronatnu kiselinu trebali uzimati nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i trebali bi gladovati još 1 sat nakon uzimanja ibandronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne jer ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime citokroma P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i nije podložna nikakvom obliku biotransformacije.

Suplementi kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione

Suplementi kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) mogu utjecati na apsorpciju ibandronatne kiseline. Bolesnici stoga ne bi smjeli uzimati druge peroralne lijekove barem 6 sati prije niti 1 sat nakon uzimanja ibandronatne kiseline.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da se acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezuju s gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.4).

Blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe

14% od više od 1500 bolesnika uključenih u ispitivanje BM 16549 u kojem su se uspoređivali mjesečni i dnevni režimi doziranja ibandronatne kiseline nakon jedne godine koristilo je histaminske (H₂) blokatore ili inhibitore protonske pumpe, odnosno 18% nakon dvije godine. Među ovim bolesnicima, incidencija nuspojava u obliku poremećaja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno bila je slična onoj u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi intravenska primjena ranitidina uzrokovala je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20%, vjerojatno kao rezultat smanjene kiselosti želuca. Međutim, budući da je to povećanje u okviru uobičajene varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline, prilagodba doze nije potrebna kada se ibandronatna kiselina primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ibandronatna kiselina je namijenjena isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene reproduktivne dobi.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja u štakora pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ibandronatna kiselina se ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena u štakora u laktaciji pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Ibandronatna kiselina se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline kod ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da ibandronatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti, gastrointestinalna iritacija i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Najčešće prijavljene nuspojave bile su artralgiya i simptomi nalik gripi. Ti su simptomi tipično povezani s prvom dozom, općenito su kraćeg trajanja, srednjeg ili umjerenog intenziteta, i obično prolaze tijekom kontinuiranog liječenja, bez potrebnih dodatnih mjera (vidjeti poglavlje "Bolest slična gripi").

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 prikazan je popis svih poznatih nuspojava. Sigurnost peroralne primjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno ispitana je u 1251 bolesnika u četiri placebo kontrolirana klinička ispitivanja, od kojih je većina bolesnika bila prethodno uključena u pivotalno trogodišnje kliničko ispitivanje o prijelomima (MF 4411).

Dvogodišnje ispitivanje provedeno u žena s osteoporozom u postmenopauzi (BM 16549) pokazalo je sličnu sveukupnu neškodljivost primjene 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno i 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno. Sveukupni udio bolesnika koji su imali nuspojave, iznosio je 22,7% odnosno 25% za ibandronatnu kiselinu u dozi 150 mg jedanput mjesečno nakon jedne odnosno dvije godine. U većini slučajeva nisu dovele do prekida terapije.

Nuspojave su navedene prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave koje se pojavljuju u žena u postmenopauzi koje primaju tablete ibandronatne kiseline 150 mg jedanput mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno u ispitivanjima faze III BM16549 i MF4411 i u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		egzacerbacija astme	reakcija preosjetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica		
Poremećaji oka			upala oka*†	
Poremećaji probavnog sustava*	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealni refluks, dispepsija, proljev, bol u trbuhu, mučnina	ezofagitis uključujući ulceracije ili strikture jednjaka i disfagiju, povraćanje, flatulencija	duodenitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip		angioedem, edem lica, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multififormni eritem†, bulozni dermatitis†
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima, muskuloskeletalna ukočenost	bol u leđima	atipične suprohanteričke i dijafizealne frakture femura †	osteonekroza čeljusti*†
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bolest slična gripi*	umor		
Poremećaji uha i labirinta				osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata)

*za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

† zabilježeno nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne nuspojave

Bolesnici koji su imali gastrointestinalne bolesti u anamnezi, uključujući bolesnike s peptičkim ulkusom u kojih nije došlo do nedavnog krvarenja ili hospitalizacije te bolesnike s dispepsijom ili refluksom koji je kontroliran lijekovima, uključeni su u ispitivanje primjene mjesečne doze. U tih bolesnika nije uočena razlika u incidenciji nuspojava vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog trakta primjenom 150 mg ibandronatne kiseline jedanput mjesečno u usporedbi s primjenom 2,5 mg jedanput dnevno.

Bolest slična gripi

Bolest slična gripi uključuje događaje prijavljene kao reakcija akutne faze ili simptome koji uključuju bol u mišićima, bol u zglobovima, vrućicu, zimicu, umor, mučninu, gubitak apetita, ili bolove u kostima.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti prijavljena je u bolesnika liječenih bisfosfonatima. Većina se prijava odnosi na bolesnike oboljele od maligne bolesti, ali slučajevi osteonekroze prijavljeni su i u bolesnika liječenih od osteoporoze. Osteonekroza čeljusti obično se povezuje s vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis). Maligna bolest, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi i loša zubna higijena također se smatraju faktorima rizika (vidjeti dio 4.4).

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa i skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima, ovi simptomi se nisu povukli sve do prekida primjene ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.*](#)

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučajevima predoziranja ibandronatnom kiselinom.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, predoziranje peroralnim putem može rezultirati nuspojavama gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (primjerice iritacijom želuca, dispepsijom, ezofagitisom, gastritisom ili ulkusom) ili hipokalcijemijom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se ibandronatna kiselina vezala, a nuspojave treba liječiti simptomatski. Zbog opasnosti od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a bolesnik mora cijelo vrijeme ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06

Mehanizam djelovanja

Ibandronatna kiselina je visoko potentan bisfosfonat iz skupine bisfosfonata koji sadrže dušik, selektivno djeluju na koštano tkivo i ciljano inhibiraju aktivnost osteoklasta bez izravnog učinka na formiranje kosti. Ne interferira s aktivacijom osteoklasta. U postmenopauzalnih žena ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma smanjujući povećanu koštanu pregradnju na premenopauzalne vrijednosti.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadne

funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzorastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko potentan inhibitor osteoklastične aktivnosti. Za štakore u rastu ne postoje dokazi o oštećenoj mineralizaciji, čak i pri dozama 5000 većima od doze potrebne za liječenje osteoporoze.

I dnevna i intermitentna (uz produljene intervale bez doze) dugotrajna primjena u štakora, pasa i majmuna povezana je sa stvaranjem nove kosti normalne kvalitete i zadržanom ili povećanom mehaničkom čvrstoćom, čak i pri dozama unutar toksičnog raspona. U ljudi je djelotvornost dnevne i intermitentne primjene, uz intervale od 9 do 10 tjedana bez primanja doze ibandronatne kiseline potvrđena kliničkim ispitivanjem (MF 4411) u kojemu je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprečavanju prijeloma.

Ibandronatna kiselina u životinjskim modelima uzrokuje biokemijske promjene povezane s inhibicijom resorpcije kosti ovisnom o dozi, uključujući supresiju biokemijskih biljega razgradnje koštanog kolagena (kao što su deoksimiridinolin i poprečno vezani N- telopeptidi kolagena tipa I (NTX)) u urinu.

U fazi I ispitivanja bioekvivalencije provedenog u 72 postmenopauzalne žene koje su primale 150 mg peroralno svakih 28 dana do ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX nakon prve doze uočena je već 24 sata nakon primanja doze (medijan inhibicije 28%), dok je medijan najviše inhibicije (69%) uočen 6 dana kasnije. Nakon treće i četvrte doze medijan najviše inhibicije šestog dana nakon primanja doze iznosio je 74%, sa smanjenjem medijana inhibicije na 56% 28-og dana nakon primanja četvrte doze. Bez daljnjeg doziranja dolazi do gubitka supresije biokemijskih biljega razgradnje kosti.

Klinička djelotvornost

Neovisni faktori rizika, na primjer, niska mineralna gustoća kosti, dob, prethodni prijelomi, prijelomi u obitelji, brza koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase moraju se uzeti u obzir prilikom prepoznavanja žena s povećanim rizikom od prijeloma uzrokovanih osteoporozom.

Ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno

Mineralna gustoća kosti (BMD-Bone mineral density)

Dvogodišnje, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje (BM 16549) u žena s postmenopauzalnom osteoporozom (početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice manja od -2,5 SD) pokazala je da je ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno barem jednako djelotvorna u povećanju BMD kao ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno. To je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dvije godine (tablica 2).

Tablica 2: Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera nakon jedne godine (primarna analiza) i dvije godine liječenja (populacija po protokolu) u ispitivanju BM 16549.

	Podaci iz ispitivanja BM 16549 nakon jedne godine		Podaci iz ispitivanja BM 16549 nakon dvije godine	
	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=318)	Ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno (n=320)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=294)	Ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno (n=291)
Srednja relativna vrijednost promjena od početne vrijednosti % [95% CI]				
BMD lumbalne kralježnice (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]

BMD cijelog kuka	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 vrata bedrene kosti	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 trohantera	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Nadalje, ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno dokazano je bolja nego ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno u povećavanju BMD lumbalne kralježnice u prospektivno planiranoj analizi nakon jedne godine, $p=0,002$, i nakon dvije godine, $p < 0,001$.

Nakon jedne godine (primarna analiza) u 91,3% ($p=0,005$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu u dozi od 150 mg jedanput mjesečno došlo je do povećanja BMD lumbalne kralježnice više ili jednako početnoj vrijednosti (BMD responderi) u usporedbi s 84% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine odgovorilo je 93,5% ($p=0,004$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno 86,4% onih koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Što se tiče vrijednosti BMD kuka, nakon jedne godine je u 90% ($p < 0,001$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno 76,7% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno, došlo do povećanja BMD cijelog kuka više ili jednako početnoj vrijednosti. Nakon dvije godine je u 93,4% ($p < 0,001$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno 78,4% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno došlo do povećanja BMD cijelog kuka više ili jednako početnoj razini.

Prema strožem kriteriju gdje se uzima u obzir BMD lumbalne kralježnice i cijelog kuka, nakon jedne godine odgovorilo je 83,9% ($p < 0,001$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno 65,7% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine taj je kriterij zadovoljilo 87,1% ($p < 0,001$) bolesnika u skupini 150 mg jedanput mjesečno odnosno 70,5% bolesnika u skupini 2,5 mg jedanput dnevno.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razina serumskog CTX primijećena su pri mjerenjima u svim vremenskim razdobljima, tj. nakon 3, 6, 12 i 24 mjeseca. Nakon jedne godine (primarna analiza) medijan relativne vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti iznosio je -76% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno -67% za ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine medijan relativne vrijednosti promjene iznosio je -68% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno -62% za ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Nakon jedne godine odgovorilo je 83,5% ($p = 0,006$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno 73,9% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno (definirano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početne vrijednosti). Nakon dvije godine odgovorilo je 78,7% ($p = 0,002$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno 65,6% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Na temelju rezultata studije BM 16549 očekuje se da će ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno biti barem jednako djelotvorna u sprječavanju prijeloma kao ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno.

Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno

U inicijalnom trogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) dokazano je da postoji statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka utvrđenih rendgenski, morfometrički i klinički (tablica 3). U ovom ispitivanju ibandronatna kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg jedanput dnevno i u intremitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni režim primjene. Ibandronatna kiselina se uzimala 60

minuta prije uzimanja prvog obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su bile uključene žene od 55 do 80 godina koje su bile u menopauzi već najmanje pet godina i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio od 2 do 5 SD manje od predmenopauzalne srednje vrijednosti (T vrijednost) u barem jednom kralješku [L1-L4] te su imale od jednog do četiri postojeća prijeloma kralježaka. Sve su bolesnice primale 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno.

Djelotvornost je procjenjivana u 2928 bolesnica. Ibandronatna kiselina 2,5 mg primijenjena dnevno pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka. Takvo je liječenje smanjilo pojavu novih rendgenskih vidljivih prijeloma kralježaka za 62% ($p = 0,0001$) u razdoblju od tri godine, koliko je trajalo ispitivanje. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61% nakon dvije godine ($p = 0,0006$). Nije otkrivena statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja ($p = 0,056$). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromijenjen za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog učinka tijekom vremena.

Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka također je znatno smanjena i to za 49% ($p = 0,011$). Značajan učinak na prijelome kralježaka dodatno ukazuje i statistički značajno smanjenje gubitka visine u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

Tablica 3: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz studije MF 4411 (% , 95% CI)

	Placebo (n = 974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n = 977)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		62% (40,9; 75,1)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		49% (14,03; 69,49)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD - srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD - srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Učinak liječenja ibandronatnom kiselinom dodatno je procijenjen analizom populacijske podskupine bolesnika čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5. Smanjenje rizika prijeloma kralježaka odgovalo je smanjenju zamijećenom u ukupnoj populaciji.

Tablica 4: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz ispitivanja MF 4411 (% , 95% CI) za bolesnike čija je početna T vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5

	Placebo (n = 587)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n = 575) ;
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		59% (34,5; 74,3)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		50% (9,49; 71,91)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD - srednja promjena u odnosu na početne	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)

vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine		
BMD - srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji bolesnika u ispitivanju MF 4411 nije uočeno smanjenje broja nevertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronata djelotvorna u visokorizičnoj populacijskoj podskupini (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0), a primijećeno je smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma za 69%.

Liječenje s 2,5 mg dnevno dovelo je do progresivnih povećanja BMD kralježaka i ostalih dijelova skeleta.

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom od 5,3% i 6,5% prema početnim vrijednostima. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnim vrijednostima iznosila su 2,8% za vrat bedrene kosti, 3,4% za cijeli kuk i 5,5% za trohanter. Biokemijski biljezi koštane pregradnje (kao što je CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja do predmenopauzalnih razina te su dosegli najviše sniženje tijekom 3 do 6 mjeseci.

Klinički značajno smanjenje biokemijskih biljega koštane resorpcije od 50% primijećeno je već mjesec dana nakon početka liječenja ibandronatnom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Nakon prekida liječenja došlo je do vraćanja na patološke vrijednosti povećane resorpcije kosti koje su postojale prije liječenja, a povezuju se s osteoporozom u postmenopauzi.

Histološka analiza biopsije kostiju nakon dvije i tri godine liječenja žena u postmenopauzi pokazala je da je kost normalne kvalitete i bez znakova poremećaja mineralizacije.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Ibandronatna kiselina nije ispitivana na pedijatrijskoj populaciji, stoga nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj skupini bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primarni farmakološki učinci ibandronatne kiseline na kost nisu izravno vezani uz stvarne koncentracije u plazmi, kao što su to pokazala razna ispitivanja u životinja i ljudi.

Apsorpcija

Apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta vrlo brza je nakon peroralne primjene, dok se koncentracija u plazmi povećava proporcionalno dozi sve do peroralne primjene 50 mg, a pri većim dozama zamijećeno je povećanje veće od onog proporcionalnog dozi. Maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi postignute su u vremenu od 0,5 do 2 sata (medijan 1 sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost bila je oko 0,6%. Stopa apsorpcije je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s vodom). Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 90% ako se ibandronatna kiselina primjenjuje uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživosti opaženom u ispitanika koji su je primijenili natašte. Ako se ibandronatna kiselina uzima 60 minuta prije prvog obroka u danu, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti. Bioraspoloživost i povećanje BMD smanjuju se ako se hrana ili piće uzimaju prije nego prođe 60 minuta od primjene ibandronatne kiseline.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti ibandronatna kiselina se brzo veže uz kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, dok se količina doze koja dospjeva do kosti procjenjuje na 40%-50% cirkulirajuće doze. Vezanje na proteine plazme iznosi otprilike 85% do 87 % (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka) i stoga je mala vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Apsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije koštanom apsorpcijom (procijenjeno na 40%-50% u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega. Neapsorbirani udio ibandronatne kiseline eliminira se nepromijenjen stolicom.

Raspon opaženih vrijednosti poluvijeka je širok, a prividni terminalni poluvijek u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti u velikoj mjeri ovise o trajanju ispitivanja, primijenjenoj dozi te osjetljivosti metode, stvarni terminalni poluvijek vjerojatno je znatno dulji, slično drugim bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u vremenu od 3 do 8 sati nakon intravenske odnosno peroralne primjene.

Ukupni klirens ibandronatne kiseline je nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 do 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) doprinosi s 50% -60% ukupnom klirensu i vezan je uz klirens kreatinina. Smatra se da razlika između prisutnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava nakupljanje u kostima.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika posebnih skupina

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline slični su u žena i muškaraca.

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i pripadnika bjelačke rase prilikom izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens ibandronatne kiseline u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina.

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min), kao što pokazuje studija BM 16549, u kojoj je većina bolesnika imala blago do umjereno oštećenje bubrega.

Ispitanici s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan imali su 2-3 puta više koncentracije u plazmi od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, ukupni, bubrežni i nebubrežni klirens smanjili su se redom za 67%, 77% odnosno 50%. Unatoč tome nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti. Ibandronatna kiselina se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega zbog ograničenih kliničkih iskustava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline nisu određivana u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega koji nisu na hemodijalizi. Nisu poznata farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline u ovih bolesnika te se ibandronatna kiselina ne bi smjela koristiti u takvim slučajevima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline, koja se ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i unosom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti dio vezano uz oštećenje bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni ibandronatne kiseline u tim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični učinci, npr. znakovi oštećenja bubrega, zamijećeni su u pasa samo pri izloženosti dozama koje se smatraju znatno višima od maksimalno dopuštenih kod ljudi, što upućuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Mutagenost/karcinogenost

Nisu zamijećeni znakovi moguće karcinogenosti. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza genetske aktivnosti ibandronatne kiseline.

Reproduktivna toksičnost

Nije bilo dokaza izravne toksičnosti za plod ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena peroralno niti je bilo nuspojava vezanih uz razvoj u F₁ potomstva štakora pri izloženosti dozi barem 35 puta većoj od maksimalno dopuštene izloženosti u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećane preimplantacijske gubitke pri razinama doza od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primili intravenskim putem, ibandronatna kiselina je smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključuju smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaje prirodnog poroda (distocija) i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

povidon

celuloza, mikrokristalična

kukuruzni škrob 1500

krospovidon

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

gliceroldibehenat

Film ovojnica

Opadry bijela:

hipromeloza

titanijev dioksid (E 171)

laktoza hidrat

makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 (1x1) filmom obložena tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-130630697

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. prosinca 2010.
Datum posljednje obnove: 17. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2016.