

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибандронова киселина Майлен 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина като натриев ибандронат монохидрат (ibandronate sodium monohydrate).

Помощни вещества: Всяка филмирана таблетка съдържа 164,42 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели филмирани таблетки с овална форма, двойно изпъкнали, с надпис "I-150" от едната страна и "G" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза при повишен риск от фрактури (вижте раздел 5.1).

Показан е за намаляване на риска от вертебрални фрактури, ефикасността при фрактури на шийката на феморалната кост не е установена.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 150 mg веднъж месечно. Препоръчва се таблетката да се взема на една и съща дата всеки месец.

Ибандронова киселина Майлен трябва да се приема на гладно, след гладуване през нощта (поне в продължение на 6 часа) и 1 час преди първото хранене за деня или поемане на течности (с изключение на вода) (вижте раздел 4.5) или перорално прилагане на други лекарствени продукти или хранителни добавки (включително калций):

- Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели с пълна чаша чиста вода (180 до 240 ml) при седнало или изправено положение на пациента. Пациентите не трябва да лягат в продължение 1 час след приема на Ибандронова киселина Майлен.
- Чистата вода е единствената напитка, която може да се приема с Ибандронова киселина Майлен. Моля, имайте предвид, че някои минерални води може да имат по-високо съдържание на калций и поради това не трябва да се използват.
- Пациентите не трябва да дъвчат или смучат филмираните таблетки поради възможност от орофарингиални язви.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако пропуснат една доза трябва да вземат една Ибандронова киселина Майлен 150 mg филмирана таблетка на следващата сутрин, след като са установили това, освен в случай, че до следващата планирана доза остават по-малко от 7 дни. След това пациентите трябва да се върнат към прием на дозата веднъж месечно съгласно първоначално планираната дата.

В случай, че следващата планирана дата е след по-малко от 7 дни, пациентите трябва да изчакат до



следващата дата и след това да продължат да приемат по една таблетка месечно, както е планирано в началото на лечението.

Пациентите не трябва да вземат две таблетки в рамките на една седмица.

При недостатъчен прием с храната, пациентите трябва да получават допълнително калций и/или витамин D (вижте раздел 4.4 и раздел 4.5).

Пациенти с увреждане на бъбреците

Не се налага промяна на дозировката при пациенти с увреждане на бъбреците в лека и умерена степен - при стойност на креатининов клирънс равен или по-голям от 30 ml/min.

Ибандронова киселина Майлен не се препоръчва при пациенти със стойност на креатининов клирънс под 30 ml/min, тъй като няма достатъчен клиничен опит (вижте раздел 4.4 и раздел 5.2).

Пациенти с увреждане на черния дроб

Не се налага промяна на дозировката (вижте раздел 5.2).

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага промяна на дозировката (вижте раздел 5.2).

Деца и юноши

Няма клиничен опит при деца

4.3 Противопоказания

- Хипокалцемиа (вижте раздел 4.4)
- Данни за свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с Ибандронова киселина Майлен хипокалцемията трябва да се коригира. Други нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва ефикасно да се лекуват. За всички пациенти е важно адекватното приемане на калций и витамин D.

Приложението на бифосфонати се свързва с дисфагия, езофагит и язви на хранопровода или стомаха. Поради това при пациенти, особено тези с анамнеза за удължено време за преминаване на храната през хранопровода трябва да се обръща особено внимание и трябва да могат да спазват указанията за дозиране (вижте раздел 4.2).

Лекарите трябва да бъдат внимателни за проява на признаци или симптоми на евентуална реакция от страна на хранопровода по време на лечение, а пациентите трябва да са инструктирани да преустановят лечението с Ибандронова киселина Майлен и да потърсят консултация с лекар, ако развият и наблюдават симптоми на езофагеално дразнене или влошаване на дисфагия, болка при преглъщане, ретростенална болка или парене в стомаха.

Както нестероидните противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) така и бифосфонатите са свързани с гастроинтестинално дразнене, поради това трябва да се внимава при едновременното им прилагане.

Поради ограничен клиничен опит Ибандронова киселина Майлен не се препоръчва при пациенти със стойност на креатининов клирънс под 30 ml/min (вижте раздел 4.4 и раздел 5.2).

Остеонекроза на челюстта главно свързана с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит) е съобщена при пациенти с рак лекувани със стандартна терапия



включваща главно венозно приложение на бифосфонати. Повече от тези пациенти са получавали също химиотерапия и кортикостероиди. Остеонекроза на челюстта е съобщена също и при пациенти с остеопороза, получаващи перорално бифосфонати.

Трябва да се обмисли преглед на зъбите с подходяща превантивна стоматология преди започване на лечението с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. рак, химиотерапия, лъчетерапия, лечение с кортикостероиди, лоша хигиена на устата).

По време на лечение при тези пациенти трябва да се избягват доколкото това е възможно инвазивни стоматологични процедури. При пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати хирургичната стоматология може да обостри състоянието им. При пациенти с показания за стоматологични процедури няма налични данни подкрепящи дали прекратяване на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта. Планът за лечение на всеки отделен пациент трябва да зависи от клиничната преценка на лекуващия лекар, основаваща се на индивидуалната оценка на ползата/риска.

Пациенти с рядко срещано наследствено заболяване галактоземия, Лап-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с храна

Пероралната бионаличност на ибандронова киселина обикновено се намалява при приемане с храна. Особено продукти, съдържащи калций и други многовалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко могат да повлияят на резорбцията на Ибандронова киселина Майлен, което съответства на резултатите от експериментални изследвания върху животни. Поради това пациентите не трябва да приемат храна през нощта (най-малко 6 часа) преди да вземат Ибандронова киселина Майлен таблетки и да не приемат храна в продължение на 1 час след приема на Ибандронова киселина Майлен.

Взаимодействие с лекарства

Възможно е хранителни добавки съдържащи калций, антиацидни и някои други лекарствени продукти, съдържащи многовалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), приемани перорално да повлияят абсорбцията на Ибандронова киселина Майлен. Поради това пациентите не трябва да приемат перорално никакви лекарствени продукти през нощта (най-малко 6 часа) преди да вземат Ибандронова киселина Майлен и в продължение на 1 час след приема на Ибандронова киселина Майлен. Проучванията на фармакокинетичните взаимодействия при жени в постменопауза показват липса на потенциал за взаимодействие с тамоксифен или хормонално-заместително лечение (естроген). Не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение с мелфалан/преднизолон при пациенти с мултиплен миелом.

При здрави мъже доброволци и жени в постменопауза, интравенозно приложен ранитидин предизвиква увеличаване на бионаличността на ибандронова киселина с около 20 %, вероятно в резултат на намалената киселинност на стомаха. Тъй като, това увеличение е в нормалните граници на допустимото отклонение в бионаличността на ибандроновата киселина, приема се, че не е необходима промяна на дозировката когато Ибандронова киселина Майлен се прилага заедно с H₂ блокери или други лекарствени продукти, които покачват рН-стойността на стомаха.

Приема се, че няма метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човек и е доказано, че не индуцира чернодробната цитохром P450 система при плъхове. Освен това свързването с плазмените белтъци е приблизително 85-87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това вероятността от конкурентно взаимодействие лекарство-лекарство е малка. Ибандроновата киселина се отделя само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.



Секреторният път вероятно не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в отделянето на други лекарствени продукти.

По време на едно две годишно клинично проучване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549), честотата на проявите от страна на горната част на стомашно-чревния тракт при пациенти приемащи едновременно аспирин или НСПВС е била подобна, както при пациенти приемали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно или 150 mg веднъж месечно, в продължение на една и две години.

В повече от 1500 пациенти включени в клиничното проучване BM 16549 сравняващо схеми на лечение с прием на ибандронова киселина веднъж месечно и веднъж дневно, съответно 14 % и 18 % от пациентите са получавали хистаминови (H₂) блокери или инхибитори на протонната помпа в продължение на една или две години. Честотата на проявите от страна на горната част на стомашно-чревния тракт при пациенти лекувани с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно е била подобна както при пациенти приемали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за използване на ибандронова киселина през време на бременност. Експериментални изследвания върху плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вижте раздел 5.3). Не е известен възможният риск при хора. Ибандронова киселина Майлен не трябва да се използва през време на бременност.

Не е известно дали ибандронова киселина се отделя в кърмата при човек. Експериментални изследвания върху кърмещи плъхове показват наличие на ниски концентрации на ибандронова киселина в кърмата след интравенозно прилагане.

Ибандронова киселина Майлен не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието на продукта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на ибандронова киселина перорално в доза 2,5 mg дневно е била оценена при 1251 пациенти лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания; 73 % от тези пациенти са от пилотно 3 годишно клинично проучване (MF 4411). Обобщените данни за безопасност на ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно в тези проучвания са били подобни на тези при плацебо. Общият процент на пациенти, които са получили нежелана лекарствена реакция, т.е. нежелано събитие с възможна или вероятна причинно-следствена връзка с проучваното лекарство, в пилотното проучване за лечение (MF 4411) е бил 19.8 % за ибандроновата киселина и 17.9 % за плацебо.

В едно 2 годишно клинично проучване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) обобщените данни за безопасност на ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно са били подобни. Общият процент на пациенти, които са получили нежелана лекарствена реакция, т.е. нежелано събитие с възможна или вероятна причинно-следствена връзка с проучваното лекарство е бил 22,7 % и 25,0 % за ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и 21,5 % и 22,5 % за ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно, съответно след една и две години. Повече от нежеланите лекарствени реакции са били в лека до умерена степен. В повече от случаите те не са довели до спиране на лечението.

В таблица 1 и таблица 2 са представени нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при повече от 1 % от пациентите, лекувани с ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно или 2,5 mg дневно през време на клинично проучване BM 16549 и при пациенти, лекувани с ибандронова



киселина в доза 2,5 mg дневно през време на клинично проучване MF 4411. Таблиците показват нежеланите лекарствени реакции в двете проучвания, които са възникнали с по-голяма честота отколкото при пациентите, получавали плацебо през време на клинично проучване MF 4411. Във всяка от класификациите нежеланите лекарствени реакции са представени в намаляващ сериозността им ред.

Данните от първата година на клиничното проучване BM 16549 са представени в таблица 1, а обобщените данни от двете години на BM 16549 са представени в таблица 2.

Таблица 1: Чести нежелани лекарствени реакции ($>1/100$ до $\leq 1/10$), съобщавани през време на клиничните проучвания за остеопороза фаза III, считани от изследователя за възможно или вероятно свързани с лечението-данни от първата година на клинично проучване BM16549 и от трите години на плацебо-контролираното клинично проучване за фрактури MF 4411

Система орган клас/ Нежелана лекарствена реакция	Данни от първата година от клинично проучване BM16549		Данни от трите години от клинично проучване MF 4411	
	Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно (N=396) (%)	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=395) (%)	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=977) (%)	Плацебо (N=975) (%)
Стомашно-чревна система				
Гастроезофагеална рефлуксна болест	0,5	1,0	0,4	0,1
Диария	2,5	1,8	1,4	1,0
Коремна болка	3,5	2,8	2,1	2,9
Диспепсия	3,3	5,8	4,3	2,9
Гадене	3,3	3,5	1,8	2,3
Метеоризъм	0,5	1,0	0,4	0,7
Нервна система				
Главоболие	0,8	1,5	0,8	0,6
Общи нарушения				
Грипоподобно заболяване*	3,3	0,3	0,3	0,2
Умора	1,0	0,3	0,3	0,4
Скелетно-мускулна система				
Артралгия	1,0	0,3	0,4	0,4
Миалгия	1,5	0,3	1,8	0,8
Кожни нарушения				
Обрив	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA Version 6.1

* Има съобщения за преходни грипоподобни симптоми при лечение с ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно, обикновено свързани с прилагането на първата доза. Тези симптоми обикновено са краткотрайни, леки или умерени и отзвучават през време на лечението без да се налага прием на други лекарствени продукти. Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в остра фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, треска, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или болки в костите.



Таблица 2: Обобщени чести нежелани лекарствени реакции (>1/100 до ≤ 1/10), съобщавани през време на клиничните проучвания за остеопороза фаза III, считани от изследователя за възможно или вероятно свързани с лечението-данни от две години на клинично проучване BM 16549 и от трите години от плацебо-контролираното клинично проучване за фрактури MF 4411

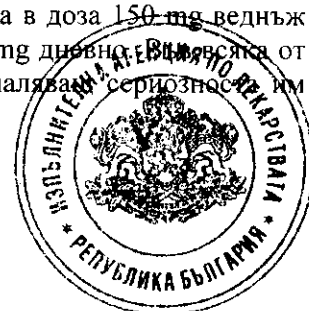
Система орган клас/ Нежелана лекарствена реакция	Обобщени данни от 2 години от клинично проучване BM 16549		Данни от 3 години от клинично проучване MF 4411	
	Ибандронов киселина 150 mg веднъж месечно (N=396) (%)	Ибандронов киселина 2,5 mg дневно (N=395) (%)	Ибандронов киселина 2,5 mg дневно (N=977) (%)	Плацебо (N=975) (%)
Стомашно-чревна система				
Гастрит	1,0	0,3	0,7	0,5
Гастроезофагеална рефлуксна болест	0,8	1,0	0,5	0,1
Езофагит	0	1,0	0,5	0,4
Диария	2,5	2,0	1,4	1,0
Коремна болка	4,0	3,0	2,1	2,9
Диспепсия	4,0	6,3	4,0	2,7
Гадене	3,0	3,5	1,8	2,3
Нервна система				
Главоболие	0,8	1,5	0,8	0,6
Общи нарушения				
Грипоподобно заболяване*	3,3	0,3	0,3	0,2
Скелетно-мускулна система				
Мускулни спазми	0,5	1,0	0,1	0,4
Скелетно-мускулна болка	1,0	0,5	0	0
Артралгия	1,0	0,5	0,4	0,4
Миалгия	1,5	0,3	1,8	0,8
Скелетно-мускулна скованост	1,0	0	0	0
Кожни нарушения				
Обрив	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA version 7.1

* Има съобщения за преходни грипоподобни симптоми при лечение с ибандронов киселина в доза 150 mg веднъж месечно, обикновено свързани с прилагането на първата доза. Тези симптоми обикновено са краткотрайни, леки или умерени и отзвучават през време на лечението без да се налага прием на други лекарствени продукти. Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в остра фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, треска, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или болки в костите.

Нежелани лекарствени реакции, възникващи с честота под 1 %

По-долу е представен списък, който дава информация за нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клинично проучване MF 4411, проявяващи се по-често при приложение на ибандронов киселина в доза 2,5 mg дневно отколкото при плацебо и от клинично проучване BM 16549, проявяващи се по-често при приложение на ибандронов киселина в доза 150 mg веднъж месечно отколкото при приложение на ибандронов киселина в доза 2,5 mg дневно. Включват се от класификациите нежеланите лекарствени реакции са представени в намаляващ по сериозност им ред.



Нечести (1/100 – 1/1000)

Стомашно-чревни нарушения:	гастрит, езофагит, включително разязвявания на хранопровода или структури, повръщане, дисфагия замайване
Нарушения на нервната система: Скелетно-мускулни и съединително-тъканни нарушения :	болки в гърба

Редки (1/10000 – 1/100000)

Стомашно-чревни нарушения:	дуоденит
Нарушения на имунната система:	реакции на свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	ангиоедем, оток на лицето, уртикария

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване, включително пациенти с пептична язва без скорошен кръвоизлив или хоспитализация и пациенти с диспепсия или рефлукс контролирани медикаментозно са били включени в клинично проучване с приложение веднъж месечно. При тези пациенти не е установена разлика в честотата на нежеланите събития от страна на горната част на стомашно-чревния тракт при лечение с доза 150 mg веднъж месечно сравнение с лечение с доза 2,5 mg дневно.

Лабораторни изследвания

В пилотно 3 годишно клинично проучване с ибандронова киселина 2,5 mg дневно (MF 4411) не е установена разлика сравнение с плацебо в лабораторните изследвания, показателни за нарушение във функциите на черния дроб или бъбреците, хематологичната система, хипокалцемиа или хипофосфатемия. Аналогично не са установени разлики между групите в клиничното проучване VM 16549 след една и две години.

Постмаркетингови данни

Остеонекроза на челюстта е съобщена също и при пациенти с остеопороза, получаващи бифосфонати. Основно съобщенията са при пациенти със заболяване от рак, но има и съобщения при пациенти лекувани за остеопороза. Остеонекроза на челюстта главно е свързана с екстракция на зъби и/или локална инфекция (включително остеомиелит). Съпътстващи рискови фактори също са рак, химиотерапия, лъчетерапия, лечение с кортикостероиди или лоша хигиена на устата (вижте раздел 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране с Ибандронова киселина Майлен. Въз основа на познаването на този клас съединения обаче, предозиране при перорално приложение може да причини нежелани лекарствени реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт (като стомашно разстройство, диспепсия, езофагит, гастрит или язва) или хипокалциемия. В тези случаи трябва да се приема мляко или антиациди за свързване с ибандроновата киселина, а нежеланите лекарствени реакции да се овладяват 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: M05B A06

Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е високо активен бифосфонат, който принадлежи към групата на активните съдържащите бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност без да повлиява директно формирането на костта.



повлиява набирането на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намаляване честотата на фрактурите чрез намаляване на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. Ин виво ибандроновата киселина предотвратява експериментално предизвикана костна деструкция, причинена от преустановяване на функциите на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. В млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишаване на нормалната костна маса сравнение с нетретиран животни.

Експериментални модели при опитни животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори и в дози над 5000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопорозата при човек.

Продължителното както ежедневно така и интермитентно (през продължителни интервали без прилагане на лекарство) прилагане на плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуване на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори и при дози в токсични граници. При хора ефикасността на ибандроновата киселина както при ежедневно, така и при интермитентно прилагане с интервал без лекарство от 9-10 седмици е потвърдена от клинично проучване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предпазване от фрактури.

В експериментални модели с опитни животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показващи дозо-зависимо инхибиране на костната резорбция, включително подтискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксиридинолин и кръстосано свързани тип I N-телопептиди на колагена (NTX)).

В едно проучване фаза I за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получаващи перорално общо четири дози от 150 mg през 28 дни, инхибирането на СТХ в серума след първата доза е наблюдавано още на 24-я час след приема (средна стойност на инхибиране 28 %), като средното максимално инхибиране (69%) е наблюдавано 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза средното максимално инхибиране 6 дни след приема е било 74 % с намаление до средно инхибиране от 56 %, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема подтискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

Клинична ефикасност

Отделните рисковите фактори, напр. ниска костна минерална плътност (BMD), възраст, анамнеза на фрактури, фамилна анамнеза за фрактури, висока костна обмяна и нисък индекс на телесна маса трябва да се имат предвид с оглед идентифициране на жени с повишен риск за остеопорозни фрактури.

Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

Костна минерална плътност (BMD)

В едно 2 годишно двойно сляпо, мултицентрово клинично проучване (BM 16549) при жени в постменопауза с остеопороза (T score на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 SD на изходна стойност) е доказано, че прилагането на ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно е поне толкова ефективно за увеличаване на BMD, колкото прилагането на ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно. Това е доказано както при първичният анализ на първата година, така и при потвърдителният анализ в края на втората година (Таблица 3)



Табл. 3: Средна относителна промяна от изходното ниво на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб, цялото бедро, феморалната шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (Per- Protocol Population) в клинично проучване BM 16549.

Средна относителна промяна от изходното ниво % [95% CI]	Данни от 1 година в клинично проучване BM 16549		Данни от 2 години в клинично проучване BM 16549	
	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=318)	Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно (N=320)	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=294)	Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно (N=291)
BMD на лумбалния отдел 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 на цялото 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]
BMD на феморалната 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]
BMD на трохантера	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Освен това, в проспективен планиран анализ е доказано, че приложението на ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно е по-ефективно от приложение на ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно за увеличение на BMD в лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година ($p=0,002$) и след две години ($p<0,001$).

След една година (първичен анализ), 91,3 % ($p=0,005$) от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно, са имали BMD в лумбалния отдел на гръбначния стълб по-висока или равна на изходната (BMD респонденти) сравнение с 84 % от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно. След две години 93,5 % ($p=0,004$) и 86,4 % от пациентите получавали съответно ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За BMD на цяло бедро, 90,0 % ($p<0,001$) от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и 76,7 % от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно са имали BMD по-висока или равна на изходната на първата година. След две години 93,4 % ($p<0,001$) от пациентите получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и 78,4 % от пациентите получавали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно, са имали BMD на цяло бедро по-висока или равна на изходната.

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

Биохимични маркери за костен обмен

Клинично значимо намаляване в концентрациите на СТХ в серума е наблюдавано по време на измерване на 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна от изходната стойност е била -76 % за ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и -67 % за ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно. След две години средната относителна промяна е била -68 % и -62 %, съответно в групите с 150 mg веднъж месечно и 2,5 mg дневно.

През първата година, 83,5 % ($p=0,006$) от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 150 mg веднъж месечно и 73,9 % от пациентите, получавали ибандронова киселина в доза 2,5 mg дневно,



дневно са отговорили на лечението (определено като средно намаление ≥ 50 % от изходна стойност). След втората година са отговорили 78,7 % ($p=0,002$) и 65,6 % от пациентите в групите с приложение на доза съответно 150 mg веднъж месечно и 2,5 mg дневно.

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

Ибандронова киселина 2,5 mg дневно

В началото на 3-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване за фрактури (MF 4411) статистически е установено клинично значимо намаляване на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 4). При това проучване действието на ибандронова 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 поемането на първата храна или напитка за деня (интервал на гладуване след поемане на дозата). Проучването е включвало жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали BMD в лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в постменопауза (T-score) на поне един прешлен (L1-L4) и които са прекарвали една до четири вертебрални фрактури. Всички пациенти са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценена при 2928 пациенти. Ибандронова киселина прилагана в доза 2,5 mg дневно показва статистически и клинично значимо намаляване на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема на лечение е довела до намаляване на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62 % ($p=0,0001$) за трите години на провеждане на проучването. Относителното намаляване на риска с 61 % е наблюдавано след 2 години ($p=0,0006$). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ($p=0,056$). Противофрактурният ефект е съответствал на продължителността на проучването. Няма данни за намаляване на ефекта с времето.

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

Таб. 4: Резултати от 3-годишно клинично проучване за фрактури MF 4411 (% , 95 % CI)		
	Плацебо (N=974)	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=977)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		62 % (40,9; 75,1)
Честота нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Намаляване на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		49 % (14,03; 69,49)
Честота на нови клинични вертебрални фрактури	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD –средна промяна по отношение на изходна стойност в лумбален отдел на гръбначния стълб в година 3	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD –средна промяна по отношение на изходна стойност в цяло бедро в година 3	-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 пациенти, които са имали изходни стойности на BMD T-score под $-2,5$ в лумбален отдел на гръбначния стълб. Намаляване на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация (таблица 5).

Таблица 5: Резултати от 3-годишно клинично проучване за фрактури MF 4411 (%; 95 % CI) при пациенти с BMD T-score под $-2,5$ в лумбален 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 нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Намаляване на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		50 % (9,49; 71,91)
Честота на нови клинични вертебрални фрактури	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,61; 3,89)
BMD–средна промяна по отношение на изходна стойност в лумбален отдел на гръбначния стълб в година 3	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD–средна промяна по отношение на изходна стойност в цяло бедро в година 3	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

В клиничното проучване MF4411, включващо всички пациенти не е установено намаление на невертебралните фрактури, въпреки че дозата на ибандроновата киселина е адаптирана да бъде ефективна в субпопулация с висок риск (BMD T-score <-3 на феморалната шийка), където е установено намаляване на риска от невертебрални фрактури с 69 %

Ежедневно лечение с доза от 2,5 mg води до прогресивно увеличение на BMD на вертебралните и невертебрални части на скелета.

Увеличението на BMD в лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години сравнение с плацебо е било 5,3 % и 6,5 % по отношение на изходната стойност. Увеличението в бедрената кост сравнение с изходната стойност е било 2,8 % за феморалната шийка, 3,4 % за цялата бедрена кост и 5,5 % за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и остеокалцин в серума) са показали очакваната тенденция за потискане до пременопаузни стойности и са достигнали максимално потискане за 3-6 месеца.

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

След прекратяване на лечението е установено връщане към патологичната степен на повишена костна резорбция преди лечение, свързана с постменопаузна остеопороза.

Хистологичният анализ на костни биопсии след 2 и 3 години на лечение на жени в постменопауза показва кости с нормално качество и без данни за дефект в минерализацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция



Ибандроновата киселина след перорално прилагане на доза до 50 mg се абсорбира бързо в горните отдели на стомашно-чревния тракт и концентрациите в плазмата се повишават пропорционално на дозата. Максималните концентрации в плазмата се достигат за 0,5 до 2 часа (средно за 1 час) при прием на гладно и абсолютната бионаличност е около 0,6 %. Степента на абсорбция се влошава, когато продукта се приема с храна или напитки (освен чиста вода). Бионаличността се намалява с около 90 % когато Ибандронова киселина Майлен се приема със стандартна закуска сравнение с бионаличността на гладно. Няма значимо намаляване на бионаличността ако ибандроновата киселина се приема 60 минути преди първото хранене за деня. Както бионаличността, така и BMD намаляват, когато храна или напитки се приемат по-рано от 60 минути след приема на Ибандронова киселина Майлен.

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се отделя с урината. При хора крайният обем на разпределение е най-малко 90 l и е установено, че количеството достигащо до костите е 40-50 % от циркулиращата доза. Свързването с плазмените белтъци при човек е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации на продукта) и поради това конкурентно взаимодействие лекарство-лекарство е малко вероятно.

Метаболизъм

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животни и човек.

Елиминиране

Абсорбираната част на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (определена на 40-50 % при жени в постменопауза), а останалото количество се отделя през бъбреците в непроменена форма. Неабсорбираната част от ибандроновата киселина се отделя чрез фекалиите в непроменена форма.

Наблюдавания полуживот е в широки граници, видимият краен полуживот обикновено е в границите от 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на клиничното проучване, от използваната доза и от чувствителността на метода, както при другите бифосфонати, действителният краен полуживот вероятно е значително по-голям. Началните концентрации в плазмата бързо се понижават, като достигат до 10 % от максималните стойности на 3 и 8 час, съответно след интравенозно или перорално приложение. 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 видимия общ и бъбречния клирънс отразява поемането от костите.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

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

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.

Пациенти с увреждане на бъбреците

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

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увреждане на бъбреците в лека или умерена степен (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), както е видно от клиничното проучване BM 16549, където повече от пациентите са имали бъбречно увреждане в лека или умерена степен.



Пациенти с бъбречна недостатъчност в тежка форма (креатининов клирънс под 30 ml/min), получавали ежедневно перорално ибандроновата киселина в доза 10 mg в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи концентрации в плазмата сравнение с лица с нормална функция на бъбреците, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил 44 ml/min. След интравенозно приложение на доза от 0,5 mg общият, бъбречния и екстрареналния клирънс намалява съответно с 67 %, 77 % и 50 % при лица с тежка бъбречна недостатъчност. Не е наблюдавано намаление в поносимостта, свързано с увеличаване на експозицията. Поради ограничения клиничен опит не се препоръчва прилагането на Ибандронова киселина Майлен при пациенти с бъбречна недостатъчност в тежка степен (вижте раздел 4.2 и раздел 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти в крайна степен на бъбречна недостатъчност (пациенти на хемодиализа) не е оценявана. Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при такива пациенти не е известна, ето защо ибандронова киселина не трябва да се прилага при тези обстоятелства.

Пациенти с увреждане на черния дроб.

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с увреждане на черния дроб. Черния дроб няма съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не се налага промяна в дозировката при пациенти с увреждане на черния дроб.

Пациенти в напреднала възраст

В един мултивариантен анализ, възрастта не е била независим фактор при нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като функцията на бъбреците намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вижте раздела за увреждане на бъбреците).

Деца и юноши

Няма данни за употребата на Ибандронова киселина Майлен в тези възрастови групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са токсични ефекти, като например признаци за бъбречно увреждане в експериментални опити при кучета само след прилагане на доза многократно по-висока от максималната терапевтична доза при човек, което има малко значение при клинична употреба.

Мутагенност и канцерогенност:

Не са наблюдавани признаци на канцерогенност. Изследванията за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при перорално прилагане в експериментални изследвания върху плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху развитието на поколение F1 на плъхове при дози надвишаващи най-малко 35 пъти дозата при човек. Нежелани лекарствени реакции на ибандроновата киселина в експериментални изследвания за репродуктивна токсичност при плъхове са били ефектите, наблюдавани при групата на бифосфонатите. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличаване на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер)

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат



Повидон
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Силициев диоксид колоидален.
Магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

Хидроксипропил целулоза
Макрогол 3350,
Макрогол 400
Титанов диоксид.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от OPA-Al- PVC/Al в картонена опаковка, съдържаща 1, 3, 6 и 12 филмирани 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

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Великобритания.

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2009

