

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alvodronic[®], 3 mg/3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: ibandronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjen injekcioni špric sa 3 mL rastvora za injekciju sadrži 3 mg ibandronske kiseline (u obliku natrijum-ibandronat, monohidrata).

Koncentracija ibandronske kiseline u rastvoru za injekciju je 1 mg u 1 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija osteoporoze kod žena u postmenopauzi, kod kojih postoji povećan rizik od frakture kostiju (videti odeljak 5.1). Dokazano je smanjenje rizika od frakture kičmenih pršljenova, a efikasnost u smanjenju fraktura vrata femura nije utvrđena.

4.2. Doziranje i način primene

Pacijentkinjama koje su na terapiji ibandronskom kiselinom treba dati Uputstvo za lek i karticu sa podsetnikom za pacijenta.

Doziranje

Preporučena doza ibandronske kiseline je 3 mg, primenjena kao intravenska injekcija tokom 15-30 sekundi, jednom na svaka tri meseca.

Pacijentkinje moraju dobiti dodatne količine kalcijuma i vitamina D (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Ako se doza propusti, injekciju treba primeniti što je moguće pre. Posle toga, injekcije treba primenjivati u redovnim intervalima od tri meseca nakon poslednje primljene injekcije.

Još uvek nije utvrđena optimalna dužina trajanja terapije bisfosfonatima u lečenju osteoporoze. Potrebu za kontinuiranom terapijom treba reevaluirati periodično na osnovu procene koristi i mogućih rizika primene ibandronske kiseline, kod svake pacijentkinje pojedinačno, naročito nakon 5 ili više godina primene.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Injekcije ibandronske kiseline se ne preporučuju za primenu kod pacijentkinja koje imaju vrednost kreatinina u serumu veću od 200 mikromola/L (2,3 mg/dL) ili kod kojih je klirens kreatinina (mereni ili procenjeni) manji od 30 mL/min, zbog ograničenih kliničkih podataka dobijenih iz studija sa ovakvim pacijentkinjama (videti odeljke 4.4. i 5.2).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijentkinja sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, kada je vrednost kreatinina u serumu jednaka ili manja od 200 mikromola/L (2,3 mg/dL) ili kod kojih je klirens kreatinina (mereni ili procenjeni) jednak ili veći od 30 mL/min.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti (>65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena ibandronske kiseline nije relevantna kod dece uzrasta ispod 18 godina, i nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljke 5.1. i 5.2).

Način primene:

Za intravensku primenu tokom 15-30 sekundi, na svaka tri meseca.

Neophodno je strogo se pridržavati intravenskog načina primene (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na ibandronsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hipokalcemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Greške prilikom primene

Potreban je oprez prilikom primene injekcije leka Alvodronic, da se ne bi primenila intraarterijski ili paravenski, što može da dovede do oštećenja tkiva.

Hipokalcemija

Lek Alvodronic, kao i ostali bisfosfonati koji se primenjuju intravenski, može da dovede do prolaznog smanjenja vrednosti kalcijuma u serumu.

Postojeća hipokalcemija se mora korigovati pre započinjanja terapije injekcijama leka Alvodronic. Pre započinjanja terapije injekcijama leka Alvodronic, takođe treba efektivno lečiti i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala.

Sve pacijentkinje moraju da dobiju odgovarajuće dodatne količine kalcijuma i vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući smrtne ishode, prijavljeni su kod pacijentkinja lečenih intravenski primenjenom ibandronskom kiselinom.

Odgovarajuća medicinska podrška i redovno praćenje treba da budu dostupni tokom primene intravenske injekcije leka Alvodronic. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili neke druge teške reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije, intravenska primena se odmah prekida uz iniciranje odgovarajućeg lečenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijentkinje sa pratećim oboljenjima, ili one koji uzimaju i druge lekove koji mogu imati neželjena dejstva na bubrege, potrebno ih je tokom ove terapije redovno kontrolisati u skladu sa dobrom medicinskom praksom.

Usled ograničenog kliničkog iskustva, injekcije ibandronske kiseline se ne preporučuju za primenu kod pacijentkinja koje imaju vrednost kreatinina u serumu iznad 200 mikromola/L (2,3 mg/dL) ili kod kojih je klirens kreatinina manji od 30 mL/min (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije srca

Kod pacijentkinja sa rizikom od srčane insuficijencije treba izbegavati prekomernu hidrataciju.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (engl. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ), prijavljena je veoma retko tokom postmarketinškog praćenja kod pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu u terapiji osteoporoze (videti odeljak 4.8).

Potrebno je odložiti početak terapije ili novi ciklus terapije kod pacijentkinja sa nezaraslim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

Kod pacijentkinja sa istovremeno prisutnim faktorima rizika, pre započinjanja terapije lekom Alvodronic preporučuju se pregled zuba i preventivni stomatološki zahvati, kao i procena odnosa koristi i rizika za svaku pacijentkinju ponaosob.

Sledeće faktore rizika treba razmotriti prilikom procene rizika za razvoj osteonekroze vilice kod pacijenta:

- Potentnost leka koji inhibira resorpciju kostiju (rizik je veći kod primene visoko potentnih jedinjenja), put primene (rizik je veći kod parenteralne primene) i kumulativnu dozu leka koji inhibira resorpciju kostiju
- Maligno oboljenje, komorbidna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- Istovremeno primenjene terapije: kortikosteroidi, hemioterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- Loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, dentalna oboljenja u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve pacijentkinje treba podsticati da tokom terapije lekom Alvodronic održavaju dobru oralnu higijenu, da redovno odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome kao što su klaćenje zuba, bol ili oticanje, rane koje ne zarastaju i pojavu iscedka. Dok je pacijentkinja na terapiji, invazivne stomatološke zahvate treba sprovoditi samo nakon pažljivog razmatranja i izbegavati ih u periodu blizu vremena primene leka Alvodronic.

Plan terapije za pacijentkinje kod kojih se razvije osteonekroza vilice, treba da uspostave, u bliskoj saradnji, ordinirajući lekar i stomatolog ili oralni hirurg sa iskustvom u lečenju osteonekroze vilice. Ako je moguće, treba razmotriti privremeni prekid terapije lekom Alvodronic dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su doprineli njegovom razvoju.

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala prijavljena prilikom primene bisfosfonata, uglavnom je povezana sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za nastanak osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala uključuju primenu steroida i hemioterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost nastanka osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala treba razmotriti kod pacijentkinja koje primaju bisfosfonate, a koje imaju simptome koji zahvataju uho, uključujući hronične infekcije uha.

Atipični prelomi femura

Atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture femura su prijavljeni kod terapije bisfosfonatima, primarno kod pacijentkinja koje su na dugotrajnoj terapiji osteoporoze. Ove transversalne ili kratke kose frakture se mogu javiti celom dužinom femura, odmah ispod malog trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog dela.

Ove frakture se javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume i neki pacijentkinje osele bol u butini ili preponama, često povezan sa nalazom stres fraktura na snimcima, nedeljama ili mesecima pre nego što se javi potpuna fraktura femura. Frakture su često bilateralne; stoga pacijentkinjama koje su pretrpele prelom tela femura, a koje su na terapiji bisfosfonatima, treba pregledati kontralateralni femur. Takođe je prijavljeno slabo zarastanje ovih preloma. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijentkinja sa sumnjom na atipičnu frakturu femura treba razmotriti u toku procene stanja pacijentkinja, a na osnovu procene koristi i rizika primenjene terapije za svaku pacijentkinju pojedinačno.

Tokom terapije bisfosfonatima, pacijentkinjama treba savetovati da prijave bilo koji bol u predelu butine, kuka ili prepona i svaku pacijentkinju koja se javi sa ovakvim simptomima treba pregledati zbog moguće nepotpune frakture femura.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jednom napunjenom injekcionom špricu, tj. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metaboličke interakcije se ne smatraju verovatnima, budući da ibandronska kiselina ne inhibira glavne humane hepatičke P450 izoenzime, a pokazano je i da ne indukuje hepatički sistem citohroma P450 kod pacova (videti odeljak 5.2). Ibandronska kiselina se eliminiše isključivo bubrežnom ekskrecijom i ne podleže biotransformaciji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Alvodronic je namenjen isključivo za primenu kod žena u postmenopauzi i ne sme se primenjivati kod žena koje su u reproduktivnom periodu.

Nema odgovarajućih podataka o primeni ibandronske kiseline kod trudnica. Ispitivanja na pacovima su pokazala određenu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznato koliki je potencijalni rizik za primenu kod ljudi. Lek Alvodronic ne treba primenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se ibandronska kiselina izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja na ženama pacova u fazi laktacije pokazala su prisustvo malih koncentracija ibandronske kiseline u mleku nakon intravenske primene. Lek Alvodronic ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline kod ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima na pacovima, pri oralnoj primeni, ibandronska kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na pacovima koji su intravenski primali ibandronsku kiselinu, plodnost je smanjena samo pri velikim dnevnim dozama (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila i prijavljenih neželjenih reakcija, smatra se da ibandronska kiselina nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Najozbiljnije prijavljene neželjene reakcije su anafilaktička reakcija/šok, atipične frakture femura, osteonekroza vilice i zapaljenje oka (videti tekst ispod podnaslova "Opis odabranih neželjenih dejstava" i odeljak 4.4).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su artralgija i simptomi slični gripu. Ovi simptomi su tipično povezani sa prvom dozom, uglavnom kratko traju, blagog ili umerenog intenziteta i obično prolaze tokom kontinuirane terapije, bez potrebe za korektivnim merama (videti tekst ispod podnaslova *Oboljenje slično gripu*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 1 prikazan je pregled svih poznatih neželjenih reakcija.

Bezbednost oralne primene ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg dnevno procenjivana je kod 1251 pacijentkinja u 4 placebo-kontrolisane kliničke studije, sa najvećim brojem pacijentkinja iz pivotalne trogodišnje kliničke studije o frakturama (MF4411).

U pivotalnoj dvogodišnjoj studiji sprovedenoj kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom (BM16550), pokazano je da je sveukupna bezbednost intravenski primenjene ibandronske kiseline u dozi od 3 mg svaka tri meseca i oralno primenjene ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg jednom dnevno, bila slična. Ukupan udeo pacijentkinja kod kojih su se ispoljile neželjene reakcije iznosio je 26,0% za injekciju ibandronske kiseline u dozi od 3 mg primenjenu svaka tri meseca posle jedne godine, odnosno 28,6% posle dve godine. U većini slučajeva u kojima su se ispoljile neželjene reakcije, nije došlo do obustavljanja terapije.

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije koje se pojavljuju kod žena u postmenopauzi koje primaju injekciju ibandronske kiseline u dozi od 3 mg svaka tri meseca ili ibandronsku kiselinu u oralnoj dozi od 2,5 mg jednom dnevno u fazi III studija BM 16550 i MF 4411 i iz postmarketinškog iskustva.

Klasa Sistema Organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema		egzacerbacija astme	reakcija preosetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja			
Poremećaji oka			zapaljenje oka*†	
Vaskularni poremećaji		flebitis/ tromboflebitis		
Gastrointestinalni poremećaji	gastritis, dispepsija, dijareja, abdominalni bol, mučnina, konstipacija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip		angioedem, oticanje/edem lica, urtikarija	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mijalgija, bol u mišićima i kostima, bol u leđima	bol u kostima	atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza vilice*† osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata) †
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	oboljenje slično gripu*, umor	reakcije na mestu primene injekcije, astenija		

* Za dodatne informacije videti nastavak teksta

† Zabeleženo u postmarketinškom periodu

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oboljenje slično gripu

Oboljenje slično gripu uključuje događaje prijavljene kao reakcija u akutnoj fazi ili simptomi koji uključuju mijalgiju, artralgiju, povišenu telesnu temperaturu, drhtavicu, umor, mučninu, gubitak apetita ili bolove u kostima.

Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni, pretežno kod pacientkinja sa malignim oboljenjima koje su bile na terapiji lekovima koji inhibiraju resorpciju kostiju, kao što je ibandronska kiselina (videti odeljak 4.4). Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni kod primene ibandronske kiseline tokom postmarketinškog praćenja.

Zapaljenje oka

Prilikom primene ibandronske kiseline prijavljeni su slučajevi zapaljenja oka, kao što su uveitis, episkleritis i skleritis. U nekim slučajevima, ove reakcije se nisu povukle dok terapija ibandronskom kiselinom nije prekinuta.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući smrtne ishode, prikazani su kod pacientkinja koje su bile na terapiji ibandronskom kiselinom, primenjenom intravenski.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih informacija koje se odnose na terapiju predoziranja ibandronskom kiselinom.

Međutim, na osnovu saznanja za ovu klasu jedinjenja, intravensko predoziranje može da dovede do hipokalcemije, hipofosfatemije i hipomagnezemije. Klinički relevantna smanjenja koncentracija kalcijuma, fosfora i magnezijuma u serumu treba korigovati intravenskom primenom kalcijum-glukonata, kalijuma ili natrijum-fosfata, odnosno magnezijum-sulfata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji oboljenja kostiju, bisfosfonati

ATC šifra: M05BA06

Mehanizam dejstva

Ibandronska kiselina je veoma snažan bisfosfonat koji pripada grupi bisfosfonata koji sadrže azot, i koji deluju selektivno na koštano tkivo i specifično inhibiraju aktivnost osteoklasta, a da pri tome ne utiču direktno na formiranje kosti. Ne utiče na aktivaciju osteoklasta. Ibandronska kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjenja incidence fraktura smanjujući povećanu resorpciju kosti (engl. *bone turnover*) ka premenopausalnim vrednostima kod žena u postmenopauzi.

Farmakodinamska dejstva

Farmakodinamsko dejstvo ibandronske kiseline jeste inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronska kiselina sprečava eksperimentalno izazvanu destrukciju kosti izazvanu prekidom gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Kod mladih pacova (koji brzo rastu), endogena resorpcija kosti je takođe inhibirana, što dovodi do povećane normalne koštane mase u poređenju sa netretiranim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronska kiselina veoma snažan inhibitor osteoklastne aktivnosti. Kod pacova koji rastu, nema dokaza o oslabljenoj mineralizaciji čak ni pri dozama 5000 puta većim od doze koja je potrebna za terapiju osteoporoze.

I svakodnevna i periodična (sa produženim intervalima između dve doze) dugotrajna primena kod pacova, pasa i majmuna bila je povezana sa formiranjem nove kosti normalnog kvaliteta i zadržanom ili povećanom mehaničkom snagom čak i pri dozama u toksičnom rasponu. Kod ljudi, efikasnost primene ibandronske kiseline, kako svakodnevne tako i periodične sa intervalima od 9-10 nedelja bez primene doze, potvrđena je u kliničkoj studiji (MF 4411) u kojoj je ibandronska kiselina pokazala efikasnost protiv fraktura.

U životinjskim modelima, ibandronska kiselina je dovodila do biohemijskih promena koje ukazuju na dozno-zavisnu inhibiciju resorpcije kosti, uključujući supresiju urinarnih biohemijskih markera degradacije koštanog kolagena (kao što su deoksipiridinolin, i unakrsno povezani N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

I svakodnevna i periodična (sa intervalima od 9-10 nedelja po tromesečju bez primene doze) primena oralnih doza kao i intravenskih doza ibandronske kiseline kod žena u postmenopauzi, dovodila je do biohemijskih promena koje su ukazivale na dozno-zavisnu inhibiciju resorpcije kostiju.

Intravenska injekcija ibandronske kiseline smanjivala je serumske vrednosti C-telopeptida alfa lanca kolagena tipa 1 (CTX) u roku od 3-7 dana po započinjanju terapije i smanjivala je vrednosti osteokalcina u roku od 3 meseca.

Po prekidu terapije, ponovo su se pojavile patološke vrednosti povećane resorpcije kosti povezane sa osteoporozom u postmenopauzi.

Histološke analize biopsije kosti posle dve i tri godine terapije kod žena u postmenopauzi, pri primeni oralnih doza ibandronske kiseline od 2,5 mg jednom dnevno i intermitentnih intravenskih doza do 1 mg na svakih 3 meseca, pokazale su da je kvalitet kosti normalan i bez naznaka poremećaja mineralizacije. Posle dve godine terapije injekcijama ibandronske kiseline od 3 mg zabeleženo je očekivano smanjenje resorpcije kosti (engl. *bone turnover*), kost normalnog kvaliteta i odsustvo poremećaja mineralizacije.

Klinička efikasnost

Nezavisne faktore rizika, npr. niska gustina koštane mase (engl. *bone mineral density*, BMD), starost, postojanje prethodnih preloma, postojanje preloma u porodičnoj anamnezi, povećana resorpcija kosti (engl. *bone turnover*), nizak indeks telesne mase (BMI), treba uzeti u obzir pri identifikaciji žena sa povećanim rizikom od osteoporoznih fraktura.

Injekcije ibandronske kiseline od 3 mg svaka tri meseca

Gustina koštane mase (BMD)

Pokazano je da primena injekcija ibandronske kiseline od 3 mg svaka tri meseca, bila efektivna bar koliko i oralno primenjena ibandronska kiselina u dozi od 2,5 mg dnevno, u dvogodišnjoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji (BM16550) kod žena u postmenopauzi (1386 žena između 55 i 80 godina starosti) sa osteoporozom (početna vrednost T-skora BMD lumbalne kičme ispod -2,5 SD). Ovo je pokazano i u primarnoj analizi posle jedne godine i u potvrdnoj analizi posle dve godine (Tabela 2).

Primarna analiza podataka iz studije BM16550 posle jedne godine i potvrdna analiza posle dve godine, pokazale su da terapija injekcijama od 3 mg svaka tri meseca nije inferiorna u odnosu na primenu oralne doze od 2,5 mg dnevno, u smislu prosečnog povećanja vrednosti BMD lumbalne kičme, celog kuka, vrata femura i trohantera (Tabela 2).

Tabela 2: Srednja relativna vrednost promene od početne vrednosti BMD lumbalne kičme, celog kuka, vrata femura i trohantera posle jedne godine (primarna analiza) i posle dve godine terapije (populacija po protokolu) u studiji BM16550

	Studija BM 16550 – podaci posle jedne godine		Studija BM 16550 – podaci posle dve godine	
	Ibandronska kiselina, 2,5 mg jednom dnevno (N=377)	Injekcije ibandronske kiseline, 3 mg svaka tri meseca (N=365)	Ibandronska kiselina, 2,5 mg jednom dnevno (N=334)	Injekcije ibandronske kiseline, 3 mg svaka tri meseca (N=334)
Srednja relativna vrednost promena od početne vrednosti % (95% CI)				
BMD lumbalne kičme (L2-L4)	3,8 (3,4; 4,2)	4,8 (4,5; 5,2)	4,8 (4,3; 5,4)	6,3 (5,7; 6,8)
BMD celog kuka	1,8 (1,5; 2,1)	2,4 (2,0; 2,7)	2,2 (1,8; 2,6)	3,1 (2,6; 3,6)
BMD vrata femura	1,6 (1,2; 2,0)	2,3 (1,9; 2,7)	2,2 (1,8; 2,7)	2,8 (2,3; 3,3)
BMD trohantera	3,0 (2,6; 3,4)	3,8 (3,2; 4,4)	3,5 (3,0; 4,0)	4,9 (4,1; 5,7)

Štaviše, injekcija ibandronske kiseline od 3 mg svaka tri meseca se pokazala superiornijom u odnosu na oralno primenjenu ibandronsku kiselinu u dozi od 2,5 mg jednom dnevno u povećanju vrednosti BMD lumbalne kičme u prospektivno planiranoj analizi posle jedne godine, $p < 0,001$, i posle dve godine, $p < 0,001$.

Vrednost BMD lumbalne kičme, kod 92,1% pacijentkinja koje su primale injekcije ibandronske kiseline od 3 mg svaka tri meseca, povećala se ili ostala ista posle jednogodišnje terapije (engl. *responders*, pacijentkinje koje su imale terapijski odgovor) u poređenju sa 84,9% pacijentkinja koje su oralno primale ibandronsku kiselinu u dozi od 2,5 mg jednom dnevno ($p=0,002$). Posle dve godine terapije, 92,8% pacijentkinja koje su primale injekcije ibandronske kiseline u dozi od 3 mg i 84,7% pacijentkinja koje su oralno primale ibandronsku kiselinu u dozi od 2,5 mg, imale su povećanu ili nepromenjenu vrednost BMD lumbalne kičme ($p=0,001$).

Vezano za vrednost BMD celog kuka, 82,3% pacijentkinja koje su primale injekcije ibandronske kiseline od 3 mg svaka tri meseca imale su terapijski odgovor posle jedne godine, u poređenju sa 75,1% pacijentkinja koje su oralno primale ibandronsku kiselinu u dozi od 2,5 mg jednom dnevno ($p=0,02$). Posle dve godine terapije, 85,6% pacijentkinja koje su primale injekcije ibandronske kiseline od 3 mg i 77,0% pacijentkinja koje su oralno primale ibandronsku kiselinu u dozi od 2,5 mg, imale su povećanu ili nepromenjenu vrednost BMD celog kuka ($p=0,004$).

Udeo pacijentkinja koje su posle jedne godine imale povećane ili nepromenjene vrednosti BMD lumbalne kičme i BMD celog kuka bio je 76,2% u grupi koja je primala injekciju od 3 mg svaka 3 meseca i 67,2% u grupi koja je oralno primala dozu od 2,5 mg jednom dnevno ($p=0,007$). Posle dve godine, ovaj kriterijum je zadovoljilo 80,1% pacijentkinja koje su primale injekciju ibandronske kiseline od 3 mg svaka tri meseca i 68,8% pacijentkinja koje su oralno primale ibandronsku kiselinu u dozi od 2,5 mg jednom dnevno ($p=0,001$).

Biohemijski markeri koštanog turnover-a

Klinički značajno smanjenje vrednosti CTX u serumu zabeleženo je u svim vremenskim tačkama u kojima je mereno. Posle 12 meseci medijana relativne promene od početne vrednosti iznosila je -58,6% za intravensku injekciju od 3 mg svaka tri meseca i -62,6% za oralnu primenu doze od 2,5 mg jednom dnevno. Uz to, terapijski odgovor (engl. *responders*) imalo je 64,8% pacijentkinja koje su primale injekciju od 3 mg svaka tri meseca (definisano kao smanjenje od $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrednost) u poređenju sa 64,9% pacijentkinja koje su primale oralnu dozu od 2,5 mg jednom dnevno. Ovo smanjenje vrednosti CTX u serumu održano je tokom 2 godine, a više od polovine pacijentkinja su imale terapijski odgovor u obe terapijske grupe.

Na osnovu rezultata studije BM 16550, očekuje se da intravenska injekcija ibandronske kiseline od 3 mg primenjena svaka tri meseca bude efektivna u sprečavanju fraktura bar jednako kao oralno primenjena ibandronska kiselina u dozi od 2,5 mg jednom dnevno.

Tablete ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg jednom dnevno

U inicijalnoj trogodišnjoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji fraktura (MF4411) pokazano je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje učestalosti pojave novih radiografskih morfometrijskih i kliničkih fraktura kičmenih pršljenova (Tabela 3). U ovoj studiji, ibandronska kiselina je ispitivana u oralnim dozama od 2,5 mg jednom dnevno i 20 mg periodično kao istraživački dozni režim. Ibandronska kiselina je primenjivana 60 minuta pre prvog unošenja hrane ili pića tog dana (period uzdržavanja od hrane i pića posle uzimanja doze). U ovu studiju su uključene žene starosti od 55 do 80 godina, koje su u menopauzi najmanje 5 godina, koje su imale vrednost BMD lumbalne kičme od -2 do -5 SD manje od srednje vrednosti pre menopauze (T-skor) u najmanje jednom pršljenu [L1-L4], i koje su imale jednu do četiri prevalentne vertebralne frakture. Sve pacijentkinje su primale 500 mg kalcijuma i 400 i.j. vitamina D dnevno. Efikasnost je ispitivana kod 2928 pacijentkinja. Ibandronska kiselina u dozi od 2,5 mg primenjivana jednom dnevno, pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidence novih preloma pršljenova. Ovaj režim je smanjio i pojavu novih radiografskih vertebralnih fraktura za 62% ($p=0,0001$) tokom trogodišnjeg trajanja ove studije. Smanjenje relativnog rizika od 61% zabeleženo je posle 2 godine ($p=0,0006$). Nije postignuta statistički značajna razlika posle godinu dana terapije ($p=0,056$). Dejstvo na sprečavanje fraktura bilo je konzistentno tokom celog trajanja studije. Nije bilo znakova koji bi ukazivali na slabljenje ovog dejstva tokom vremena. Incidenca kliničkih fraktura kičmenih pršljenova bila je značajno smanjena za 49% ($p=0,011$) posle tri godine. Snažno dejstvo na frakture pršljenova dodatno je pokazano statistički značajnim smanjenjem gubitka visine u poređenju sa placebom ($p<0,0001$).

Tabela 3. Rezultati trogodišnje studije fraktura MF 4411 (% , 95% CI)

	Placebo (N=974)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=977)
Smanjenje relativnog rizika Nove morfometrijske vertebralne frakture		62% (40,9; 75,1)
Incidenca novih morfometrijskih vertebralnih fraktura	9,56% (7,5; 11,7)	4,68 (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika od kliničkih vertebralnih fraktura		49% (14,3; 69,49)
Incidenca kliničkih vertebralnih fraktura	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)

BMD – srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost lumbalne kičme posle 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost celog kuka posle 3 godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Terapijsko dejstvo ibandronske kiseline dalje je procenjivano analizom u subpopulaciji pacijenata čija je početna vrednost T-skora BMD lumbalne kičme bila manja od -2,5 (Tabela 4). Smanjenje rizika od frakture kičmenog pršljena bilo je veoma konzistentno sa onim što je zabeleženo u ukupnoj populaciji.

Tabela 4. Rezultati trogodišnje studije fraktura MF 4411 (%; 95% CI) za pacijentkinje čija je početna vrednost T-skora BMD lumbalne kičme bila manja od -2,5

	Placebo (N=587)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=575)
Smanjenje relativnog rizika Nove morfometrijske vertebralne frakture		59% (34,5; 74,3)
Incidenca novih morfometrijskih vertebralnih fraktura	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika od kliničkih vertebralnih fraktura		50% (9,49; 71,91)
Incidenca kliničkih vertebralnih fraktura	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost lumbalne kičme posle 3 godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
MGK – srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost celog kuka posle 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji pacijenata koji su učestvovali u studiji MF 4411, nije zabeleženo smanjenje ne-vertebralnih fraktura, međutim, pokazalo se da je svakodnevna primena ibandronske kiseline efektivna u visoko-rizičnoj subpopulaciji (BMD vrata femura, T-skor < -3,0), gde je zabeleženo smanjenje rizika od ne-vertebralnih fraktura od 69%.

Svakodnevna oralna terapija tabletama ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg dovela je do progresivnog povećanja vrednosti BMD i na vertebralnim i na ne-vertebralnim delovima skeleta.

Povećanje vrednosti BMD na lumbalnom delu kičme posle tri godine u poređenju sa placebo iznosilo je 5,3% odnosno 6,5% u poređenju sa početnim vrednostima. Povećanje na kuku u poređenju sa početnim vrednostima iznosilo je 2,8% za vrat femura, 3,4% za ceo kuk, i 5,5% za trohanter.

Biohemijski markeri *turnover*-a kosti (kao što su vrednosti CTX u urinu i osteokalcina u serumu) pokazali su očekivani model supresije do premenopauzalnih vrednosti i dostigli su maksimalnu supresiju u roku od 3-6 meseci kada je primenjivana ibandronska kiselina u dozi od 2,5 jednom dnevno.

Klinički značajno smanjenje od 50% biohemijskih markera resorpcije kosti zabeleženo je već mesec dana po započinjanju terapije ibandronskom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Pedijatrijska populacija (videti odeljke 4.2 i 5.2)

Ibandronska kiselina nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji, tako da podaci o efikasnosti ili bezbednosti primene ibandronske kiseline za ovu populaciju nisu dostupni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Primarna farmakološka dejstva ibandronske kiseline na kost nisu direktno povezana sa stvarnim koncentracijama u plazmi, što je pokazano različitim ispitivanjima na životinjama i kod ljudi.

Koncentracije ibandronske kiseline rastu na dozno-proporcionalni način posle intravenske primene od 0,5 mg do 6 mg.

Resorpcija

Nije primenljivo.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronska kiselina se brzo vezuje za kosti ili izlučuje urinom. Kod ljudi, prividni terminalni volumen distribucije (engl. *the apparent terminal volume of distribution*) iznosi najmanje 90 L, a količina doze koja dospeva do kostiju procenjuje se na 40-50% doze u cirkulaciji. Vezivanje za proteine plazme kod ljudi iznosi približno 85% - 87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama ibandronske kiseline), pa tako postoji nizak potencijal za interakcije sa ostalim lekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronska kiselina metabolizuje kod ljudi ili kod životinja.

Eliminacija

Ibandronska kiselina se uklanja iz cirkulacije koštanom resorpcijom (procenjuje se na 40-50% kod žena u postmenopauzi), a ostatak se eliminiše u neizmenjenom obliku preko bubrega.

Raspon zabeleženih prividnih poluvremena eliminacije je širok, a izgleda da je terminalno poluvreme eliminacije generalno u rasponu od 10 do 72 časa. Kako izračunate vrednosti u mnogome zavise od trajanja studije, primenjene doze i osetljivosti metode, pravo terminalno poluvreme eliminacije je najverovatnije znatno duže, kao što je to slučaj i sa ostalim bisfosfonatima. Početne vrednosti u plazmi opadaju brzo, dostižući 10% maksimalnih vrednosti u plazmi u roku od 3 sata po intravenskoj, odnosno 8 sati po oralnoj primeni.

Ukupni klirens ibandronske kiseline je nizak, a prosečne vrednosti kreću se u rasponu od 84-160 mL/min. Bubrežni klirens (oko 60 mL/min kod zdravih žena u postmenopauzi) čini oko 50-60% ukupnog klirensa, i povezan je sa klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog klirensa i bubrežnog klirensa odražava preuzimanje od strane kostiju.

Sekretorni put izgleda ne uključuje poznate acidne ili bazne transportne sisteme uključene u ekskreciju ostalih aktivnih supstanci (videti odeljak 4.5). Pored toga, ibandronska kiselina ne inhibira glavne humane hepatske P450 izoenzime i ne indukuje hepatski sistem citohroma P450 kod pacova.

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

Pol

Farmakokinetika ibandronske kiseline je slična kod muškaraca i kod žena.

Rasa

Nema podataka o bilo kakvim klinički relevantnim međuetničkim razlikama između azijata i ljudi bele rase kada se radi o dispoziciji ibandronske kiseline. Podaci o pacijentima afričkog porekla su veoma oskudni.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens ibandronske kiseline kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, u linearnom je odnosu sa klirensom kreatinina (CLcr).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr jednak ili veći od 30 mL/min).

Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr manji od 30 mL/min), koji su primali dnevnu oralnu dozu od 10 mg ibandronske kiseline tokom 21 dana, imali su 2-3 puta veće koncentracije u plazmi nego ispitanici sa očuvanom funkcijom bubrega, a ukupni klirens ibandronske kiseline bio je 44 mL/min. Nakon intravenske primene 0,5 mg ibandronske kiseline, ukupni klirens smanjen je za 67%, bubrežni za 77%, a ne-bubrežni za 50%, kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ali nije bilo smanjenja podnošljivosti povezane sa povećanjem izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva, ibandronska kiselina se ne preporučuje za primenu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2. i 4.4). Farmakokinetika ibandronske kiseline kod pacijenata u krajnjem stadijumu bubrežnog oboljenja, procenjena je samo kod malog broja pacijenata koji su bili na hemodijalizi, a nije poznato kakva je farmakokinetika ibandronske kiseline kod pacijenata koji se ne podvrgavaju hemodijalizi. Zbog ograničenih dostupnih podataka, ibandronsku kiselinu ne treba primenjivati kod svih pacijenata u krajnjem stadijumu bubrežnog oboljenja.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2)

Nema farmakokinetičkih podataka o primeni ibandronske kiseline kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Jetra nema značajnu ulogu u klirensu ibandronske kiseline, koja se ne metaboliše, već izlučuje preko bubrega i preuzima od strane kosti. Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Stariji pacijenti (videti odeljak 4.2)

U multivarijansnoj analizi, godine starosti se nisu pokazale kao nezavisni faktor među ispitivanim farmakokinetičkim parametrima. Budući da se sa godinama i bubrežna funkcija smanjuje, ovo je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (videti odeljak o primeni leka kod oštećenja funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija (videti odeljke 4.2 i 5.1)

Nema podataka o primeni ibandronske kiseline u ovoj populaciji.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksična dejstva, tj. znaci oštećenja bubrega, zabeleženi su kod pasa samo pri izloženostima koje su se smatrale dovoljno većima od maksimalnih izloženosti kod ljudi, pa se smatra da to nije relevantno za kliničku primenu.

Mutagenost/karcinogenost

Nema naznaka o postojanju karcinogenog potencijala. Testovi kojima je ispitivana genotoksičnost nisu dokazali genetsku aktivnost ibandronske kiseline.

Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedene specifične studije za režim doziranja svaka tri meseca. U ispitivanjima primene svakodnevne intravenske doze, nije je bilo dokaza o direktnom fetotoksičnom dejstvu ili teratogenom dejstvu ibandronske kiseline kod pacova i kunića. Kod F₁ potomaka pacova bilo je smanjeno povećanje telesne mase. U reproduktivnim studijama oralne primene na pacovima, dejstva na plodnost su se sastojala od povećanog broja preimplantacionih gubitaka ploda pri dozama od 1mg/kg/dan i većim. U reproduktivnim studijama na pacovima koji su ibandronsku kiselinu primali intravenski, došlo je do smanjenja broja spermatozoida pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg/dan i smanjenja plodnosti kod mužjaka pri dozi od 1mg/kg/dan, a kod ženki pri dozi od 1,2 mg/kg/dan. Ostala neželjena dejstva ibandronske kiseline u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova su bila ista kao i ona koja se beleže sa bisfosfonatima kao grupom lekova. Uključuju smanjen broj mesta implantacije, otežan prirodni porođaj (distocija), kao i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrežne karlice i uretera).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid;
Sirćetna kiselina, glacijalna;
Natrijum-acetat, trihidrat;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ibandronska kiselina, u obliku rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, ne sme se mešati sa rastvorima koji sadrže kalcijum ili sa drugim lekovima koji se primenjuju intravenski, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek Alvodronic ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od bezbojnog stakla tip I, koji sadrži 3 mL rastvora za injekciju, sa gumenim vrhom (tip I), koji je ili neobložen ili obložen filmom od fluoro-smole, i gumenim zatvaračem (tip II) "luer tip".
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjen injekcioni špric sa 3 mL rastvora za injekciju, 1 iglu za injekcije i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada se ovaj lek primenjuje u već postojeću liniju za intravensku infuziju, rastvor za infuziju mora biti ograničen na izotonični rastvor natrijum-hlorida ili 50 mg/mL (5%) rastvor glukoze. Ovo se odnosi i na rastvore koji se koriste za ispiranje leptira i drugog infuzionog pribora.

Svu neiskorišćenu količinu rastvora za injekcije, špric i iglu za injekciju, nakon upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Kada su u pitanju upotreba i odlaganje špriceva i ostalih oštih medicinskih predmeta, treba se strogo pridržavati sledećeg:

- Igle i špriceve nikada se ne smeju ponovo upotrebljavati.
- Sve upotrebljene igle i špriceve odložite u kontejner za oštre predmete (posudu za odlaganje koja pruža zaštitu od uboda).
- Držite ovaj kontejner van domašaja dece.
- Treba izbegavati odlaganje kontejnera za oštre predmete u komunalni otpad.
- Odlaganje kontejnera za oštre predmete izvršite u skladu sa lokalnim propisima ili u skladu sa uputstvima zdravstvenog radnika.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02152-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 30.10.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.