

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ibat 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Sadrži 54 mg laktoza monohidrata.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti točku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bijele do skoro bijele, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete, duljine 9 mm, a na njima je utisnuto "19BE" s jedne strane i "50" s druge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ibat je indiciran za sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prijelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u odraslih bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje ibandronatnom kiselinom smiju započeti samo liječnici s iskustvom u liječenju karcinoma.

Doziranje

Preporučena doza je jedna 50 mg filmom obložena tableta dnevno.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina jednak ili veći od 50 ml/min i manji od 80 ml/min).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina veći ili jednak 30 ml/min i manji od 50 ml/min) preporuča se prilagodba doze na jednu 50 mg filmom obloženu tabletu svaki drugi dan (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) preporučena doza iznosi 50 mg jedanput tjedno. Upute o doziranju vidjeti gore.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ibandronatne kiseline u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete ibandronatne kiseline treba uzimati natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka ili pića. Lijekove i nadomjesne preparate (uključujući kalcij) također bi trebalo izbjegavati prije uzimanja tableta ibandronatne kiseline. Nakon uzimanja tablete ne smije se ništa jesti najmanje još sljedećih 30 minuta. Obična voda smije se uzimati bilo kada za vrijeme trajanja liječenja ibandronatom kiselinom (vidjeti dio 4.5). 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.

- Tablete treba progutati cijele uz punu čašu obične vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju.
- Nakon uzimanja ibandronata bolesnik ne smije leći sljedećih 60 minuta.
- Bolesnik ne smije sisati, žvakati ni zdrobiti tabletu zbog mogućeg nastanka vrijeda u ustima i ždrijelu.
- Obična je voda jedino piće s kojim se ibandronatna kiselina smije uzimati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipokalcemija
- Abnormalnosti jednjaka sa zastojem u pražnjenju kao strikture i ahalazije.
- Nemogućnost stajanja ili sjedenja najmanje 60 minuta

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s poremećajem metabolizma minerala i kostiju

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito liječiti prije početka terapije ibandronatnom kiselinom. Za sve je bolesnike važno da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatni kalcij i/ili vitamin D

Gastrointestinalna iritacija

Oralni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju gornjeg gastrointestinalnog trakta. Zbog toga, a i mogućnosti pogoršanja već prisutne bolesti mora se obratiti osobita pažnja kada se ibandronatna kiselina primjenjuje bolesnicima s bolestima gornjeg intestinalnog trakta (npr. Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili vrijed).

Oralna primjena bisfosfonata može uzrokovati čireve i erozije na jednjaku, njegovu upalu (ezofagitis), rjeđe praćenu krvarenjem, strikturom ili perforacijom jednjaka. U nekim je teškim slučajevima potrebna hospitalizacija. Rizik od teških nuspojava jednjaka može biti veći ukoliko bolesnici ne slijede upute o načinu primjene i/ili nastavljaju oralno uzimati bisfosfonate usprkos pojave simptoma iritacije jednjaka. Bolesnici moraju obratiti posebnu pozornost i moraju slijediti upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

Liječnici trebaju biti oprezni prilikom pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuje na moguću reakciju jednjaka, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati ibandronatnu kiselinu i potraže liječničku

pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, bol iza prsne kosti ili žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice.

Iako za vrijeme kontroliranih kliničkih studija nije primijećen povećani rizik, nakon stavljanja lijeka u promet, tijekom terapije oralnim bisfosfonatima prijavljeni su želučani i duodenalni vrijed, nekad teški i s komplikacijama.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da se acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) i bisfosfonati povezuju s iritacijom probavnog sustava, potreban je oprez pri istodobnom liječenju s ibandronatnom kiselinom.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali ibandronatnu kiselinu za onkološke indikacije, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom ibandronatnom kiselinom provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja ibandronatnom kiselinom održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjotka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene ibandronatne kiseline. Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremen prekid liječenja ibandronatnom kiselinom dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

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 lomovi bedrene kosti

Atipična suprotrohanterična i dijafizealna fraktura femura zabilježena je kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi lomovi 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, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koji je često bio povezan sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunoga 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 svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti.

Atipični lomovi ostalih dugih kostiju

Atipična fraktura ostalih dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljениčna kost, zabilježeni su u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici prije kliničke slike potpunog prijeloma osjetili prodromalnu bol. U slučaju prijeloma lakatne kosti, to se može povezati s ponavljajućim stresnim opterećenjem zbog korištenja pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8).

Bubrežna funkcija

Klinička ispitivanja nisu pokazale pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije ibandronatom kiselinom. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene pojedinih bolesnika, preporuča se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe ibandronatom kiselinom.

Rijetki nasljedni poremećaji

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

Nalaže se oprez pri liječenju bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije lijeka i hrane

Proizvodi koji sadrže kalcij i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo), uključujući mlijeko i hranu, mogu utjecati na apsorpciju tableta ibandronatne kiseline. Stoga uzimanje takvih proizvoda, uključujući hranu, mora biti odgođeno najmanje 30 minuta nakon oralnog uzimanja lijeka.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete ibandronatne kiseline uzimaju dva sata nakon standardnog obroka. Stoga se uzimanje tableta preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati najmanje još sljedećih 30 minuta nakon uzimanja doze (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne s obzirom da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime 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.

H₂-antagonisti ili drugi lijekovi koji povisuju pH želučane kiseline

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi intravenski ranitidin uzrokovao je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20% (što je u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline), vjerojatno kao rezultat smanjene kiselosti želuca. Međutim, nije potrebna prilagodba doze kad se ibandronatna kiselina primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane 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).

Aminoglikozidi

Potreban je oprez pri primjeni bisfosfonata s aminoglikozidima budući da obje tvari mogu smanjiti

razine kalcija u serumu na dulje vrijeme. Potrebno je obratiti pažnju i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se ibandronat ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena na štakorima u laktacijskom razdoblju pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Ibandronat se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u 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 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). Liječenje je najčešće bilo povezano sa sniženjem razine kalcija u serumu ispod granice normale (hipokalcijemija), praćenim dispepsijom.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 popisane su nuspojave iz pivotalnih ispitivanja faze III (Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 286 bolesnika liječena ibandronatnom kiselinom od 50 mg primijenjenom peroralno) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava 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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene uz peroralnu primjenu ibandronatne kiseline

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		Anemija			
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost†, bronhospazam†, angioedem†, anafilaktička	Egzacerbacija astme

				reakcija/šok†**	
Poremećaj metabolizma i prehrane	Hipokalcijemija**				
Poremećaji živčanog sustava		Parestezija, disgeuzija (smetnje osjeta okusa)			
Poremećaji oka			Upala oka†**		
Poremećaji probavnog trakta	Upala jednjaka, bolovi u abdomenu, dispepsija, mučnina	Krvarenje, vrijed na dvanaesniku, gastritis, otežano gutanje, suha usta			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež		Steven-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Atipične suprohanterične i dijafizealne frakture femura†	Osteonekroza čeljusti†**, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata) †	Atipični prijelomi dugih kostiju, osim femura
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Azotemija (uremija)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Bolovi u prsima, bolest slična gripi, malaksalost, bol			
Pretrage		Povećana razina hormona paratireoidne žlijezde u krvi			

** Vidjeti dodatne informacije niže

† Identificirano u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište.

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

Smanjeno bubrežno izlučivanje kalcija može biti popraćeno padom razine fosfata u serumu koji ne zahtijeva terapijske mjere. Kalcij u serumu može pasti na hipokalcijemične vrijednosti.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sigurna, dokazi epidemioloških studija upućuju na povećani rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma bedrene kosti s dugotrajnim liječenjem osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, i to više od tri do pet godina upotrebe. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma dugih kostiju (nuspojava klase bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak.

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa ili 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 slučaju predoziranja ibandronatnom kiselinom. Predoziranje peroralnim putem može rezultirati poremećajima gornjeg dijela probavnog sustava, primjerice iritacijom želuca, žgaravicom, ezofagitisom, gastritisom ili vriedom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se ibandronatna kiselina vezala. 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

Ibandronatna kiselina pripada u skupinu bisfosfonata, tvari koji djeluju specifično na kosti. Njihovo selektivno djelovanje na koštano tkivo temelji se na visokom afinitetu bisfosfonata prema mineralima koji se nalaze u kostima. Bisfosfonati djeluju tako što inhibiraju aktivnosti osteoklasta, iako točan mehanizam djelovanja još uvijek nije jasan.

In vivo ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno inducirano uništavanje kosti uzrokovano zaustavljanjem gonadnih funkcija, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Inhibicija endogene resorpcije kosti dokazana je i u kinetskim ispitivanjima s ⁴⁵Ca te otpuštanjem radioaktivnog tetraciklina prethodno ugrađenog u kostur.

Pri dozama koje su bile znatno veće od farmakološki učinkovitih doza ibandronatna kiselina nije imala utjecaja na mineralizaciju kostiju.

Resorpcija kostiju uzrokovana zloćudnom bolesti karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju

koja nije uravnotežena s odgovarajućim formiranjem kostiju. Ibandronatna kiselina selektivno inhibira aktivnost osteoklasta, smanjujući resorpciju kostiju i time smanjujući koštane komplikacije zloćudnih bolesti.

Klinička ispitivanja u bolesnika s karcinomom dojke i koštanim metastazama pokazala su da postoji inhibički učinak na osteolizu kostiju ovisan o dozi, izražen u biljezima resorpcije kostiju, te učinak na koštane promjene ovisan o dozi.

Prevenција koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama davanjem tableta ibandronata od 50 mg ocijenjena je u dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja III. faze u trajanju od 96 tjedana.

Bolesnice s rakom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama uključene su u ispitivanje te su slučajnim odabirom primale placebo (277 bolesnica) ili 50 mg ibandronatne kiseline (287 bolesnica). Rezultati tih ispitivanja sažeti su u nastavku.

Primarne mjere ishoda djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je određivanje stope razdoblja s morbiditetom kostiju (SMPR = engl. skeletal morbidity period rate). To je bila ukuna mjera ishoda u sklopu kojeg su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. *skeletal related events*) kao subkomponente:

- radioterapija kostiju radi liječenja prijeloma/mogućih prijeloma
- operacija kostiju zbog prijeloma
- prijelomi kralježnice
- drugi prijelomi osim kralježnice

Analiza SMPR bila je vremenski usklađena i uzimala je u obzir mogućnost da bi jedan ili više događaja u razdoblju od 12 tjedana mogli biti povezani. Događaji koji su se višestruko ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tijekom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost ibandronatne kiseline u dozi od 50 mg oralno u odnosu na placebo u pogledu smanjivanja SRE, mjereno SMPR-om ($p=0,041$). U usporedbi s placebo grupom, u bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom rizik od razvoja SRE bio je za 38% manji (relativni rizik 0,62, $p=0,003$). Rezultati učinkovitosti sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Rezultati djelotvornosti (bolesnici s karcinomom dojke i koštanim metastazama)

	Svi događaji vezani uz kosti (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandronatna kiselina 50 mg n=287	p-vrijednost
SMPR(po bolesniku-godini)	1,15	0,99	p=0,041
Relativni rizik SRE	-	0,62	p=0,003

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

Ibandronatna kiselina u dozi od 50 mg je u usporedbi s placebo pokazala statistički značajno poboljšanje rezultata kod bolova u kostima. Smanjenje boli bilo je tijekom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom uporabom analgetika u usporedbi s placebo. Pogoršanje kvalitete života i radnog učinka prema WHO, bilo je znatno manje u bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom nego u bolesnika koji su primali placebo. Koncentracije biljega resorpcije kostiju CTx (C-terminalni telopeptid otpušten iz kolagena tipa I) u urinu bile su znatno smanjene u grupi koja je primala ibandronatnu kiselinu u usporedbi s placebo grupom. To smanjenje razina CTx u urinu bitno korelira s primarnom mjerom ishoda djelotvornosti SMPR (Kendall-tau-b ($p<0,001$)). Sažetak sekundarnih rezultata učinkovitosti prikazan je u tablici 3.

Tablica 3. Sekundarni rezultati djelotvornosti (bolesnici s karcinomom dojke i koštanim metastazama)

	Placebo n=277	Ibat 50 mg n=287	p-vrijednost
Bol u kostima *	0,20	-0,10	p=0,001
Uzimanje analgetika *	0,85	0,60	p=0,019
Kvaliteta života *	-26,8	-8,3	p=0,032
Radni učinak prema WHO*	0,54	0,33	p=0,008
CTX u urinu **	10,95	-77,32	p=0,001

* Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

** Medijan vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2 i 5.2)

Sigurnost primjene i učinkovitost ibandronatne kiseline u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina starosti nije utvrđena. Nema raspoloživih podataka.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu probavnog trakta je brza. Maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi postignute su u vremenu od 0,5 do 2 sata (medijan vremena 1 sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost je iznosila oko 0,6%.

Apsorpcija je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s običnom 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 uzima 30 minuta prije jela, smanjenje bioraspoloživosti iznosi otprilike 30%. Ako se ibandronatna kiselina uzme 60 minuta prije jela, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete ibandronatne kiseline uzimaju 2 sata nakon standardnog obroka. Stoga se uzimanje tableta preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati još barem 30 minuta nakon primjene doze (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Nakon početnog sistemskog izlaganja ibandronatna kiselina se brzo veže uz kosti ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni krajnji volumen raspodjele iznosi najmanje 90 L, a procjenjuje se da količina doze koja dopijeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Vežanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 87% pri terapijskim koncentracijama i stoga nije vjerojatna interakcija lijeka s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Apsorbirana frakcija ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije putem koštane apsorpcije (što se procjenjuje na 40-50%), a ostatak se nepromijenjen izlučuje putem bubrega. Neapsorbirana frakcija ibandronatne kiseline uklanja se nepromijenjena stolicom.

Raspon opaženih prividnih poluvremena je širok te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividno poluvrijeme eliminacije u načelu ima raspon od 10 do 60 sati. Početne vrijednosti u plazmi međutim brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske ili peroralne primjene.

Ukupni je klirens ibandronatne kiseline nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84-160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) zaslužan je za 50 - 60% ukupnog klirensa i vežanje uz klirens kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava apsorpciju od strane kostiju.

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 u posebnim skupinama

Spol

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

Rasa

Nema dokaza klinički značajnih međuetničkih razlika između azijata i bijelaca u izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Bubrežni klirens ibandronatne kiseline u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina. Bolesnici s teškim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan imali su dvostruko do trostruko više koncentracije u plazmi od osoba s normalnom funkcijom bubrega. Ukupni klirens ibandronatne kiseline bio je smanjen na 44 ml/min u bolesnika s teškim oštećenjima bubrega u usporedbi s osobama s 129 ml/min s normalnom funkcijom bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CLCr ≥ 50 i < 80 ml/min). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (CLCr ≥ 30 i < 50 ml/min) ili u bolesnika s teškim oštećenjima bubrega (CLCr < 30 ml/min), preporuča se prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjima 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 jer se ibandronatna kiselina ne metabolizira, nego se uklanja izlučivanjem putem bubrega i apsorpcijom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Nadalje, budući da vezanje ibandronatne kiseline za proteine plazme pri terapijskim koncentracijama iznosi otprilike 87%, malo je vjerojatno da će hipoproteinemija u bolesnika s teškom bolesti jetre dovesti do klinički značajnih povećanja koncentracije slobodne ibandronatne kiseline u plazmi.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od promatranih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti točku o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni ibandronatne kiseline u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični učinci u nekliničkim ispitivanjima su zamijećeni samo pri izlaganju dozama znatno višima od maksimalno dopuštenih, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubreg je identificiran kao primarni ciljani organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost/karcinogenost:

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

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena intravenski ili peroralno. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećani gubitak prije implantacije pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan i smanjila plodnost u mužjaka kod 1 mg/kg/dan i ženki kod 1,2 mg/kg/dan. Nuspojave ibandronatne

kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora bili su očekivani za ovu skupinu lijekova (bisfosfonati) i uključivale su smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija), povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda) te abnormalnosti zubi u F1 potomstva štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Ibandronatna kiselina u obliku natrijevog ibandronat hidrata.

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična (E460)

Krosopovidon (E1202)

Silicijev dioksid, koloidni (E551)

Natrijev stearilfumarat

Film-ovojnica:

Boja; *Opadry II white*

Polivinilni alkohol

Titanijev dioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ibat 50 mg filmom obložene tablete dostupne su u kutiji koja sadrži 28 tableta i/ili 30 u blister pakiranju (PVC/PVDC//Al).

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka

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

HR-H-300266446

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08.06.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2024.