

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ibadron 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 54 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do bjelkaste, bikonveksne, filmom obložene tablete, ovalnog oblika, duljine 9 mm, s utisnutom oznakom "19BE" s jedne strane i "50" s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ibadron 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.

##### Posebne populacije

###### *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, čiji je klirens kreatinina jednak ili veći od 50 ml/min i manji od 80 ml/min.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega čiji je 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, čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min preporučena doza iznosi jednu 50 mg filmom obloženu tabletu jedanput tjedno. Upute o doziranju vidjeti gore.

*Starije osobe (> 65 godina)*

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 Ibadron 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.

Voda je jedino piće s kojim se ibandronatna kiselina smije uzimati.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hipokalcijemija
- Abnormalnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju kao što su strikture i ahalazije
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog 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 ibandronatom 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*

Peroralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg gastrointestinalnog trakta. Zbog toga, a i mogućnosti pogoršanja već prisutne bolesti mora se obratiti osobita pažnja kada Ibadron primjenjuju bolesnici s bolestima gornjeg gastrointestinalnog trakta (npr. Barretov 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 može biti veći ako bolesnici ne slijede upute o načinu primjene i/ili nastavljaju oralno uzimati bisfosfonate usprkos pojave simptoma iritacije jednjaka. Bolesnik mora obratiti posebnu pozornost i mora slijediti upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.). Liječnik mora obratiti pažnju na znakove ili simptome koji ukazuju na moguću reakciju jednjaka tijekom terapije, a bolesnike treba upozoriti da prestanu uzimati ibandronatnu kiselinu i da

potraže medicinsku pomoć ako se pojave simptomi iritacije jednjaka, kao što je pojava otežanog gutanja, bol pri gutanju, bol iza prsne kosti ili žgaravica, odnosno njeno pogoršanje.

Kako nije uočen rizik u kontroliranim kliničkim studijama, postmarketinška izvješća ukazuju na želučane i duodenalne čireve i teške komplikacije uzrokovane upotrebom bisfosfonata peroralno.

#### *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 peroralnom 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 nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja 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 lijekom Ibadron 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 iscjetka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Ibadron.

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 privremeni prekid liječenja lijekom Ibadron dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

#### *Atipična fraktura femura*

Izvješća ukazuju na atipičnu suprotrohanteričnu i dijafiznu frakturu femura prvenstveno u bolesnika s osteoporozom, dugotrajno liječenih bisfosfonatima. Ove transferalne ili kratke, kose frakture mogu se pojaviti bilo gdje duž femura, odmah ispod manjeg trohantera do iznad suprakondilarnog dijela. Do tih fraktura dolazi nakon minimalnih ili bez trauma i neki bolesnici pate od bolova u bedrima ili preponama, često praćenih radiološkim osobinama stresnih fraktura, tjednima i mjesecima prije kliničke slike potpune femoralne fraktura. Frakture su često bilateralne, zato treba ispitati i kontralateralni femur u bolesnika liječenih bisfosfonatima koji imaju dokazanu frakturu jednog femura. Izvješća ukazuju na slabo izlječenje tih fraktura.

Za prekid u liječenju bisfosfonatima u bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu frakturu femura, odlučuje se na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika. Za

vrijeme liječenja bisfosfonatima bolesnicima se savjetuje da izvješćuju o bolovima u bedrima, kukovima i preponama i svaki bolesnik s navedenim simptomima treba biti pregledan ne bi li se otkrila nepotpuna fraktura femura.

#### *Funkcija bubrega*

Klinička ispitivanja nisu pokazala pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije ibandronatnom 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 ibandronatnom kiselinom.

#### *Rijetki nasljedni poremećaji*

Ibadron tablete sadrže laktozu i bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### *Bolesnici s poznatom hipersenzitivnošću na druge bisfosfonate*

Potrebno je obratiti pažnju na bolesnike s utvrđenom hipersenzitivnošću na druge bisfosfonate.

#### *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.

#### Ovaj lijek sadrži natrij i laktozu

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, što znači da je u osnovi „bez natrija“.

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

## **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

S obzirom na značajke, nisu vjerojatne klinički značajne interakcije s lijekovima. Ibandronatna kiselina se uklanja samo renalnom sekrecijom i ne prolazi biotransformaciju. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne ljudske jetrene izoenzime P450 i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2).

#### H<sub>2</sub>-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. No nije

potrebna prilagodba doze kad se ibandronat primjenjuje s H<sub>2</sub>-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

#### Aminoglikozidi

Potreban je oprez pri primjeni bisfosfonata s aminoglikozidima budući da obje tvari mogu smanjiti razine kalcija u serumu na dulje razdoblje. Potrebno je obratiti pažnju i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

#### 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).

### **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 ibandronatna kiselina 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. Ibandronatna kiselina se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju ibandronatne kiseline na ljude. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. Intravenskom primjenom visokih dnevnih doza ibandronatne kiseline smanjila se plodnost u štakora (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 dva središnja (pivotalna) klinička ispitivanja faze III (Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 286 bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom od 50 mg primijenjenim 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 ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u

padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave nakon oralne primjene ibandronata**

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija			
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost†, bronhospazam†, angioedem†, anafilaktička reakcija/šok†**	Egzacerbacija astme
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalcijemija**				
Poremećaji živčanog sustava		Parestezija, disgeuzija (smetnje osjeta okusa)			
Poremećaji oka			Upala oka†**		
Poremećaji probavnog sustava	Ezofagitis, bol u abdomenu, dispepsija, mučnina	Hemoragija, vrijed na dvanaesniku, gastritis, otežano gutanje, suha usta			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež		Steven-Johnsonov sindrom†, multififormni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Atipična subtrohanterička i dijafizijska fraktura femura†	Osteonekroza čeljusti†** Osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)	
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			

\*\* informacija je niže navedena

† postmarketinško iskustvo

### 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.

#### *Upala oka*

Primjenom ibandronatne kiseline zabilježeni su događaji povezani s upalom oka kao što je uveitis, episkleritis i skleritis. U nekim slučajevima ne dolazi do povlačenja ovih simptoma sve dok ne prestane primjena 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 traži se 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 ibandronat vezao. 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 koje 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 <sup>45</sup>Ca 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 rakom dojke i koštanim metastazama pokazala su da postoji inhibični 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 faze III u trajanju od 96 tjedana. Bolesnice s karcinomom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama uključene su u ispitivanje te su slučajnim odabirom primale placebo (277 bolesnica) ili 50 mg ibandronata (287 bolesnica). Rezultati tih ispitivanja sažeti su niže.

#### *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 ukupna mjera ishoda u sklopu kojeg su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. *skeletal related events*):

- 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 djelotvornosti 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 općeg stanja 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 primarnim ciljem ispitivanja učinkovitosti SMPR (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). Sažetak sekundarnih rezultata djelotvornosti prikazan je u tablici 3.

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

	Placebo n=277	ibandronatna kiselina 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
Opće stanje 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 dijelove 4.2 i 5.2)*

Sigurnost primjene i djelotvornost ibandronata 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 (srednja vrijednost 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. Vezanje 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 širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividno krajnje poluvrijeme 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 vezan je 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*

Izlaganje ibandronatnoj kiselini u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega povezano je s klirensom kreatinina (CLcr). Bolesnici s teškim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  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 (klirens kreatinina  $\geq 80$  mL/min). 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 kod osoba s normalnom funkcijom bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CLcr  $\geq 50$  i  $< 80$  ml/min). Za bolesnike s karcinomom dojke i koštanim metastazama koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja te s umjerenim oštećenjem bubrega (CLcr  $\geq 30$  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 dio 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 maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubrež je identificiran kao primarni ciljni 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. Ispitivanja utjecaja na plodnost u reproduktivnim studijama kod peroralne primjene ibandronatne kiseline u štakora pokazivala su povećani gubitak oplodjenih jajnih stanica prije implantacije u sluznicu maternice kod veličina doze 1 mg/kg/dan i više. Reproductivna studija u štakora intravenskom primjenom, ibandronatna kiselina smanjila je broj spermatozoida pri dozi od 0,3 i 1 mg/kg/dan i smanjila plodnost u mužjaka kod 1 mg/kg/dan i ženki kod 1,2 mg/kg/dan. Nuspojave ibandronatne kiseline u studiji reproduktivne toksičnosti u štakora bile su očekivane za ovu skupinu lijekova (bisfosfonati). One uključuju smanjen broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija), povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrež, zdjelice i mokraćovoda) te abnormalnosti zubi u F1 potomstvu štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

laktoza hidrat,  
krospovidon (E 1202),  
celuloza, mikrokristalična (E 460),  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551),  
natrijev stearilfumarat.

*Film-ovojnica:*

Poli (vinilni alkohol),  
makrogol/PEG 3350,  
talk (E 553b),  
titanijev dioksid (E 171).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Ibadron 50 mg filmom obložene tablete dostupne su u kutiji koja sadrži 28 tableta (4x7) ili 30 (3x10) tableta u blister-pakiranju (PVC/PVDC//Al).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Makpharm d.o.o., Trnjanska cesta 37/1, 10000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-336375718

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.06.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09.11.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03.04.2023.