

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat
50 mg
film tableta
Ibandronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronske kiseline (u obliku natrijevog monohidrata).

Pomoćne tvari sa poznatim dejstvom:
Sadrži 88.1 mg laktoze (kao laktoza monohidrat)

Za popis svih pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Bijele do bjelkaste filmom obložene tablete, ovalnog oblika s utisnutom oznakom "L2" s jedne strane i "IT" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bondronat je u odraslih osoba indiciran za sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u bolesnika s karcinomom dojke i koštanim metastazama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Bondronatom smiju započeti samo ljekari s iskustvom u liječenju karcinoma.

Doziranje

Preporučena je doza jedna 50 mg film-tableta dnevno.

Posebne populacijske skupine

Bolesnici s oštećenjem jetre
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega
Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} \geq 50$ i < 80 mL/min).

U bolesnika sa umjerenim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} \geq 30$ i < 50 mL/min), preporučuje se prilagođavanje doze, u vidu uzimanja jedne filmom obložene tablete od 50 mg svaki drugi dan (vidjeti odjeljak 5.2).

U bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} < 30$ mL/min), preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 50 mg jednom sedmično. Vidjeti upute za određivanje doze ranije u tekstu.

Starije osobe (> 65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti odjeljak 5.2)

Pedijatrijska populacija

Odobreno
ALMBIH
20.3.2024.

Neškodljivost i učinkovitost Bondronata u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu utvrđeni. Nisu dostupni nikakvi podaci (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete Bondronata treba uzimati natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka ili pića. Lijekove i nadomjesne preparate (uključujući kalcij) takođe bi trebalo izbjegavati prije uzimanja tableta Bondronata. Nakon uzimanja tablete ne smije se ništa jesti najmanje još sljedećih 30 minuta. Obična voda smije se uzimati bilo kada za vrijeme trajanja liječenja Bondronatom (vidjeti odjeljak 4.5). Ne smije se koristiti voda koja ima visok sadržaj kalcija. Ukoliko postoji zabrinutost u vezi sa potencijalno visokim razinama kalcija u vodi iz slavine (tvrda voda), savjetuje se da se koristi flaširana voda, sa niskim sadržajem minerala.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibandronsku kiselinu ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u poglavlju 6.1.
- Hipokalcemija.
- Abnormalnosti jednjaka, koje odlažu pražnjenje jednjaka, kao što su suženje ili ahalazija jednjaka.
- Nesposobnost bolesnika da stoji ili sjedi u uspravnom položaju najmanje 60 minuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnici sa poremećajem metabolizma kostiju i minerala

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

Gastrointestinalna iritacija

Oralni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalni nadražaj sluznice gornjih partija gastrointestinalnog trakta. Zbog tih mogućih nadražajnih dejstava i potencijala da pogorša osnovnu bolest, potreban je oprez kada se Bondronat daje pacijentima sa akutnim problemima u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta (npr. postojeći Baretov jednjak, disfagija, ostale bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili vrijed).

Kod bolesnika koji su primali oralne bisfosfonate su zabilježeni neželjeni događaji, kao što su upala jednjaka (ezofagitis), vrijed jednjaka ili erozija jednjaka, koji su u pojedinim slučajevima imali težak oblik i zahtijevali hospitalizaciju, rijetko sa krvarenjem ili praćeni suženjem ili perforacijom jednjaka. Čini se da je rizik od pojave teških neželjenih događaja na jednjaku veći za bolesnike koji se ne pridržavaju uputa o doziranju i/ili kod onih koji, i nakon što se pojave simptomi koji ukazuju na nadražaj jednjaka, nastave sa uzimanjem oralnih bisfosfonata. Pacijenti treba da obrate posebnu pozornost i treba da se pridržavaju uputa o doziranju (vidjeti odjeljak 4.2).

Ljekari moraju obratiti pažnju na znakove ili simptome koji ukazuju na moguću reakciju jednjaka tokom terapije, a bolesnike treba upozoriti da prestanu uzimati Bondronat i da potraže medicinsku pomoć ako se pojave otežano gutanje, bol pri gutanju, bol iza prsne kosti ili nova ili pogoršavajuća žgaravica.

Iako tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja nije zabilježeno povećanje rizika, u postmarketinškoj primjeni su zabilježeni slučajevi želučane vrijedi ili vrijedi dvanaestnika nakon primjene oralnih bisfosfonata, od kojih su pojedini slučajevi imali težak oblik i bili su praćeni komplikacijama.

Acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da su acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezani s iritacijom probavnog sistema, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni.

Osteonekroza vilice

U bolesnika koji su nakon stavljanja u promet primali lijek Bondronat za liječenje osteoporoze, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza vilice (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 istovremeno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Bondronat provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze vilice 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
- istovremeno primijenjene terapije: kortikosteroidi, hemoterapija, 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 savjetovati da tokom liječenja lijekom Bondronat održavaju dobru oralnu higijenu, redovno odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, bola ili oticanja, rana koje ne zarastaju ili iscjotka. Tokom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Bonviva.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza vilice mora izraditi nadležni ljekar u bliskoj saradnji sa stomatologom ili oralnim hirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze vilice. Ako je moguće, treba razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Bondronat dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su doprinijeli njegovom 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 upotrebu 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 zahvataju uho uključujući hronične infekcije uha.

Atipični prelomi bedrene kosti

Kod primjene bisfosfonata, zabilježeni su slučajevi atipičnih subtrohanteričnih i dijafizalnih preloma bedrene kosti, prevashodno u bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji zbog osteoporoze. Ovi poprečni ili kratki kosi prelomi se mogu pojaviti bilo gdje duž bedrene kosti, počevši od malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Prelomi se javljaju nakon minimalne ili nikakve traume, a neki od bolesnika primijetili su bol u bedru ili preponi, često vezanu uz radiološki prikaz stres preloma, nedjeljama ili mjesecima prije potpunog preloma bedrene kosti. Prelomi su često obostrani, tako da pri pregledu bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji bisfosfonatima, a imaju prelom trupa bedrene kosti, treba svakako pregledati i bedrenu kost na suprotnoj strani. Zabilježeno je i slabije zarastanje ovih preloma. U bolesnika sa sumnjom na atipični prelom bedrene kosti preporučuje se prekid terapije bisfosfonatima, uz obaveznu ocjenu stanja bolesnika na temelju procjene individualnog omjera koristi i rizika. Tokom terapije bisfosfonatima bolesnike treba savjetovati da prijave svaku pojavu boli u bedru, kuku ili preponama, a svakog bolesnika s takvim simptomima treba pregledati zbog mogućeg nepotpunog loma bedrene kosti.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza pogoršanja bubrežne funkcije tokom dugotrajne terapije Bondronatom. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene pojedinih bolesnika, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe Bondronatom

Rijetki nasljedni problemi

Tablete Bondronata sadrže laktozu i ne smiju se davati bolesnicima s rijetkim nasljednim problemima podnošenja galaktoze, Lappove deficijencije laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze.

Bolesnici sa poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate
Oprez je potreban u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

4.5 Interakcija 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 uticati na apsorpciju tableta Bondronata. 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 Bondronata 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 odjeljak 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Metaboličke interakcije se ne smatraju vjerovatnim, jer ibandronska kiselina ne inhibira glavne ljudske jetrene izoenzime P450 i ne inducira jetreni P450 citohromski sistem u štakora (vidjeti odjeljak 5.2). Ibandronska kiselina se uklanja samo renalnom sekrecijom i ne prolazi biotransformaciju.

H₂-antagonisti ili ostali lijekovi koji povećavaju pH vrijednost želučane kiseline

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi, intravenski ranitidin uzrokovao je povećanje bioraspoloživosti ibandronske kiseline za otprilike 20% (što je u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronske kiseline), vjerovatno kao rezultat smanjene kiselosti želuca. No nije potrebna prilagodba doze kad se Bondronat primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

Acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da su acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezani s iritacijom probavnog sistema, potreban je oprez pri 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 duže razdoblje. Potrebno je obratiti pažnju i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

4.6 Fertilitet, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Fertilitet

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline na ljude. U reproduktivnim ispitivanjima provedenim na štakorima, kada se primjenjivala oralnim putem, ibandronska kiselina je smanjivala fertilitet. U ispitivanjima na štakorima u kojima se primjenjivala intravenskim putem, ibandronska kiselina je smanjivala fertilitet pri visokim dnevnim dozama (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila i zabilježenih neželjenih reakcija, može se očekivati da Bondronat ne djeluje ili da djeluje u zanemarljivoj mjeri na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija prijavljena neželjena dejstva su bili anafilaktička reakcija/anafilaktički šok, atipični prelomi bedrene kosti, osteonekroza vilice, iritacija probavnog sistema i upala oka (vidjeti dio "Opis odabranih neželjenih dejstava" i odjeljak 4.4). Liječenje je najčešće bilo povezano sa smanjenjem razine kalcija u serumu na ispod normalne vrijednosti (hipokalcemija), praćenog dispepsijom.

Tabelarni prikaz neželjenih događaja

Tablica 1 navodi neželjene reakcije na lijek zabilježene u 2 središnje (pivotalne) kliničke studije faze III (prevencija koštanih poremećaja u bolesnika s karcinomom dojke i koštanim metastazama: 286 bolesnika liječenih Bondronatom u dozi od 50 mg, primjenjenim peroralnim putem), te u periodu nakon što je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet.

Neželjene reakcije su navedene prema klasi organskog sistema i kategoriji učestalosti MedDRA. Kategorije učestalosti su definisane na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene od najtežih prema manje teškima.

Tablica 1. Neželjene reakcije zabilježene kod peroralne primjene Bondronata

Klasa organskog sistema	Česte	Manje česte	Rijetke	Vrlo rijetke	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija			
Poremećaji imunološkog sistema				preosjetljivost†, bronhospazam†, angioedem†, anafilaktička reakcija/anafilaktički šok†**	pogoršanje simptoma astme
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalcemija**				
Poremećaji nervnog sistema		parestezija, disgeuzija (poremećaj okusa)			
Poremećaji oka			upala oka†**		
Poremećaji probavnog sistema	upala jednjaka, bolovi u trbuhu, dispepsija, mučnina	krvarenje, vrijed na dvanaesniku, gastritis, disfagija, suha usta			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrab		Stevens-Johnson sindrom*† multiformni eritem*† bulozni dermatitis*†	

Klasa organskog sistema	Česte	Manje česte	Rijetke	Vrlo rijetke	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			atipični suptrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti†	osteonekroza čeljusti†** osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bifosfonata)†	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		azotemija (uremija)			
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	bolovi u prsima, bolest slična gripi, slabost, bol			
Pretrage		povećana razina hormona paratiroidne žlijezde u krvi			

**Vidjeti dodatne informacije dalje u tekstu.

†Otkrivene u periodu nakon što je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipokalcemija

Smanjeno bubrežno izlučivanje kalcija često je popraćeno padom razine fosfata u serumu, za što nije potrebno poduzimati terapijske mjere. Kalcij u serumu može pasti na hipokalcemičnu razinu.

Osteonekroza vilice

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

Upala oka

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

Anafilaktička reakcija/anafilaktički šok

U bolesnika liječenih ibandronskom kiselinom koja se primjenjivala intravenskim putem su zabilježeni slučajevi anafilaktičke reakcije/anafilaktičkog šoka, uključujući i događaje sa fatalnim ishodom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučaju predoziranja Bondronatom. Predoziranje peroralnim putem može rezultirati poremećajima gornjeg dijela probavnog sistema, primjerice iritacijom želuca, žgaravicom, ezofagitisom, gastritisom ili vrijedom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se Bondronat vezao. Zbog opasnosti od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a bolesnik mora cijelo vrijeme ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: medicinski proizvodi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATC oznaka: M05BA06

Ibandronska 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 tačan mehanizam djelovanja još uvijek nije jasan.

In vivo ibandronska 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 sa ⁴⁵Ca te otpuštanjem radioaktivnog tetraciklina prethodno ugrađenog u kostur.

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

Resorpcija kostiju uzrokovana zloćudnom bolesti karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju koja nije uravnotežena s odgovarajućim formiranjem kostiju. Ibandronska 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 inhibitorni 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 karcinomom dojke i koštanim metastazama davanjem tableta Bondronata od 50 mg ocijenjena je u dva randomizirana, placebom kontrolisana ispitivanja faze III u trajanju od 96 sedmica. Bolesnice s karcinomom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama uključene su u ispitivanje te su slučajnim odabirom primale placebo (277 bolesnica) ili 50 mg Bondronata (287 bolesnica). Rezultati tih ispitivanja sažeti su niže.

Primarni ciljevi ispitivanja učinkovitosti

Primarni cilj ispitivanja bio je određivanje stopa brzine oboljenja kostiju (SMPR = engl. skeletal morbidity period rate). To je bio složeni cilj u sklopu kojeg su se pratili slijedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. skeletal related events):

- radioterapija kostiju radi liječenje 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 sedmica mogli biti povezani. Događaji koji su se višestruko ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tokom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost

Bondronata 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 Bondronatom rizika 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 učinkovitosti (bolesnici s karcinomom dojke i koštanim metastazama)

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

Sekundarni ciljevi ispitivanja učinkovitosti

Bondronat 50 mg je u usporedbi s placebom pokazao statistički značajno poboljšanje rezultata kod bolova u kostima. Smanjenje boli bilo je tokom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom upotrebom analgetika u usporedbi s placebom. Pogoršanje kvalitete života i radnog učinka prema WHO, bilo je znatno manje u bolesnika liječenih Bondronatom 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 Bondronat 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 učinkovitosti prikazan je u tablici 3.

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

	Placebo n=277	Bondronat 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 dio 5.2)

Neškodljivost i učinkovitost Bondronata u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu utvrđeni. Nisu dostupni nikakvi podaci.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene apsorpcija ibandronske 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 ibandronska 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 ibandronska kiselina uzme 60 minuta prije jela, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete Bondronata 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 odjeljak 4.2).

Raspodjela

Nakon početnog sistemskog izlaganja ibandronska 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 vjerovatna interakcija lijeka s drugim lijekovima

zbog istiskivanja.

Metabolizam

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

Eliminacija

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

Raspon opaženih prividnih poluživota širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividni krajnji poluživot 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 ibandronske 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 upijanje kostiju.

Čini se da sekretorni put eliminacije putem bubrega ne uključuje poznate kisele ni bazne transportne sisteme uključene u izlučivanje ostalih aktivnih tvari. Osim toga, ibandronska kiselina ne inhibira glavne ljudske jetrene izoenzime P450 i ne inducira jetreni P450 citohromski sistem u štakora.

Farmakokinetika u posebnim skupinama

Pol

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

Rasa

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Bubrežni klirens ibandronske kiseline u bolesnika s različitim stepenima oštećenja bubrega je povezan s klirensom kreatinina. Bolesnici s teškim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina \leq 30 mL/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronske 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 ibandronske kiseline bio je smanjen na 44 mL/min u bolesnika s teškim oštećenjima bubrega, u usporedbi sa 129 mL/min u ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega. Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina \geq 50 i $<$ 80 mL/min). Za bolesnike sa umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina \geq 30 i $<$ 50 mL/min) ili za bolesnike sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina $<$ 30 mL/min), preporučuje se prilagodba doze (vidjeti odjeljak 4.2).

Bolesnici s oštećenjima jetre (vidjeti odjeljak 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronsku kiselinu u bolesnika s oštećenjem jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronske kiseline jer se ibandronska 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 ibandronske kiseline za proteine plazme pri terapijskim koncentracijama iznosi otprilike 87%, malo je vjerovatno da će hipoproteinemija u bolesnika s teškom bolesti jetre dovesti do klinički značajnih povećanja koncentracije slobodne ibandronske kiseline u plazmi.

Starije osobe (vidjeti odjeljak 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 odjeljak o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.1)

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

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Mutagenost/karcinogenost:

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

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronska kiselina primijenjena intravenski ili peroralno. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na fertilitet se sastojalo od povećanog gubitka prije implantacije pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronska je kiselina smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila fertilitet u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronske kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora bile su očekivane 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:

laktoza monohidrat
povidon
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
stearatna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film-ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Čuvati na temperaturi do 30 °C

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Bondronat 50 mg film tablete dostupne su u blister-pakovanju (aluminij) koje sadrži 7 tableta, a radi se o pakovanju koje sadrži 28 tableta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu s propisima. Ispuštanje farmaceutskih

preparata u životnu sredinu treba da bude svedeno na minimum.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept (Rp)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers, Ørestads Boulevard 108, 5.tv DK-2300 København S, Danska

Proizvođač gotovog lijeka

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers, Ørestads Boulevard 108, 5.tv DK-2300 København S, Danska

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8, Lörrach, Baden-Württemberg 79539, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

MEDICOPHARMACIA d.o.o. Sarajevo
Lužansko polje br. 7 Ilidža
Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-479/21 od 29.03.2022.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE : 20.03.2024.