

1. IME ZDRAVILA

Bonefurbit 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega ibandronata monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 88,60 mg mg laktoze monohidrata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bele filmsko obložene tablete podolgovate oblike z oznako »LC« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 150-mg filmsko obložena tableta na mesec. Tableto je priporočeno vzeti na isti datum v mesecu.

Zdravilo Bonefurbit je treba vzeti zjutraj na prazen želodec (najmanj 6 ur brez obroka) in 1 uro pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače, ki ni voda (glejte poglavje 4.5), ali zaužitjem drugih peroralnih zdravil ali dodatkov (vključno s kalcijem).

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba svetovati, naj vzame eno 150-mg tableto zdravila Bonefurbit naslednje jutro potem, ko se spomni, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni. Bolnik naj nadaljuje jemanje odmerka enkrat na mesec na prvotno izbrani dan.

Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni, naj bolnik počaka do tega odmerka in nadaljuje jemanje ene tablete enkrat na mesec po prvotnem načrtu.

Bolnik ne sme vzeti dveh tablet v enem tednu.

Če vnos s hrano ni zadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija, vitamina D ali obojega (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Bonefurbit je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Uporaba zdravila Bonafurbit pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih izkušenj ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo očistek kreatinina enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (>65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Bonafurbit pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotrna. Zdravila Bonafurbit pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

- Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode (180 do 240 ml), bolnik mora pri tem stati ali pokončno sedeti. Vode z visoko koncentracijo kalcija se ne sme uporabljati. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.
 - Po zaužitju zdravila Bonafurbit bolniki 1 uro ne smejo leči.
 - Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnik zaužije z zdravilom Bonafurbit.
 - Bolniki tablet ne smejo žvečiti ali sesati, ker lahko pride do ulceracije ust in žrela.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija
- Nenormalnosti požiralnika, ki podaljšajo praznjenje požiralnika, kot npr. striktura ali ahalazija
- Nesposobnost stati ali pokončno sedeti vsaj 60 minut

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonafurbit.

Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov. Zadosten vnos kalcija in vitamina D je pomemben za vse bolnike.

Draženje prebavil

Peroralni difosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnih dražečih učinkov ter možnega poslabšanja predhodne bolezni je treba zdravilo Bonafurbit pri bolnikih z aktivnimi obolenji zgornjega dela prebavil (npr. potrjenim Barrettovim požiralnikom, disfagijo, drugimi boleznimi požiralnika, gastritisom, duodenitisom ali razjedami) uporabljati previdno.

Pri bolnikih, ki so prejeli peroralne difosfonate, so poročali o neželenih učinkih, kot so ezofagitis, razjede požiralnika in erozije požiralnika; le-ti so bili v nekaterih primerih hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko so jih spremljale krvavitve ali posledična striktura ali perforacija požiralnika. Tveganje za resne neželene učinke v požiralniku je večje pri bolnikih, ki se ne držijo navodil za uporabo in/ali ki peroralne difosfonate po pojavu simptomov draženja požiralnika jemljejo še naprej. Bolniki morajo skrbno prebrati navodila za uporabo in jim biti sposobni slediti (glejte poglavje 4.2). Zdravniki morajo biti pozorni na znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku, bolnikom pa je treba naročiti, da naj v primeru če se pri njih pojavijo disfagija, odinofagija,

retrosternalna bolečina ali novonastala ali poslabšana zgaga, prekinejo zdravljenje z zdravilom Bonafurbit in poiščejo zdravniško pomoč.

Čeprav v okviru nadzorovanih kliničnih preskušanj niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih difosfonatov, so v obdobju po prihodu na trg poročali o razjedah želodca in dvanajstnika; nekateri primeri so bili hudi in z zapleti.

Ker nesteroidna protivnetna zdravila in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem peroralnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravljenje, ki je prvenstveno vključevalo difosfonate, dane intravensko, so poročali o osteonekrozi čeljustnic, po navadi povezani z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Veliko teh bolnikov je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljustnic so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so difosfonate prejeli peroralno.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o pregledu zobovja in primernih preventivnih zobozdravstvenih posegih.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je le mogoče, izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati pojavi osteonekroza čeljustnic, lahko zobne operacije stanje poslabšajo. Za bolnike, pri katerih je potreben zobozdravstveni poseg, ni na voljo podatkov o tem, ali prekinitve zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic. Glede na klinično presojo zdravnika, ki oceni razmerje med tveganjem in koristjo za vsakega bolnika posebej, je treba osnovati načrt ravnanja.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika. Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Ledvična okvara

Zaradi malo kliničnih izkušenj zdravila Bonafurbit ne priporočamo bolnikom, ki imajo kreatininski očistek manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Intoleranca za galaktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje med zdravilom in hrano

Peroralna biološka uporabnost ibandronske kisline je v prisotnosti hrane večinoma zmanjšana. Posebno pripravki, ki vsebujejo kalcij, vključno z mlekom, in druge večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo) lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Bonafurbit, kar je v skladu z

ugotovitvami študij na živalih. Zato morajo bolniki jemati zdravilo Bonefurbit zjutraj na prazen želodec (vsaj 6 ur brez obroka), po zaužitju zdravila Bonefurbit pa morajo biti še 1 uro tešči (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoenzimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Bonefurbit, zato bolniki najmanj 6 ur pred zaužitjem zdravila Bonefurbit ter še 1 uro po ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil.

Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16549), ki so sočasno jemale acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila, je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil podobna pri tistih, ki so jemale ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan ali 150 mg enkrat na mesec eno ali dve leti.

Antagonisti histaminskih receptorjev H2 ali zaviralci protonске črpalke

Od več kot 1.500 bolnikov, vključenih v študijo BM 16549, ki je primerjala mesečno jemanje ibandronske kisline z dnevno, je po enem letu 14 % bolnikov uporabljalo antagoniste histaminskih receptorjev H2 ali zaviralce protonске črpalke, po dveh letih pa 18 % bolnikov. Pri teh bolnikih je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil podobna pri tistih, ki so se zdravili z zdravilom Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec ali ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan.

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravensko apliciran ranitidin zvečal biološko uporabnost ibandronske kisline za približno 20 %, kar je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Ker je to zvečanje v mejah normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske kisline, pri sočasnem jemanju zdravila Bonefurbit z antagonisti histaminskih receptorjev H2 ali drugimi zdravili, ki zvečajo pH želodca, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Bonefurbit lahko uporabljajo samo ženske v postmenopavzi, ženske v rodni dobi pa ga ne

smejo uporabljati. Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Bonefurbit se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Bonefurbit se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevnikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bonefurbit nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnostni profil zdravila Bonafurbit izhaja iz kontroliranih kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili artralgijski in simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (prosimo, glejte odstavek »Bolezen, podobna gripi«).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je pregled neželenih učinkov. Varnost peroralnega zdravljenja z ibandronske kisline 2,5 mg na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.251 bolnikih; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16549) je bila celokupna varnost zdravila Bonafurbit 150 mg enkrat na mesec in ibandronske kisline 2,5 mg enkrat na dan podobna. Celoten delež bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek, je bil 22,7 % za zdravilo Bonafurbit 150 mg enkrat na mesec po enem letu in 25,0 % po dveh letih. V večini primerov prekinitve zdravljenja ni bila potrebna.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16549 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale zdravilo Bonafurbit 150 mg enkrat na mesec ali ibandronske kisline 2,5 mg na dan.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznanom pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.				
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok*†
Bolezni živčevja	glavobol	omotica		
Očesne bolezni			vnetje oči*†	
Bolezni prebavil*	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea	ezofagitis, vključno z ezofagealnimi ulceracijami ali zožitvami ter disfagijo, bruhanje, flatulenca	duodenitis	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, edem obraza, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijski, mialgijski, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči, mišičnoskeletna otrplost	bolečina v hrbtu	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic*†
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*	utrujenost		

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Odkrito po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v prebavilih

Bolniki z anamnezo boleznih prebavil, vključno s peptično razjedo brez nedavne krvavitve ali hospitalizacije, dispepsijo ali refluksom, urejenim z zdravili, so bili vključeni v študijo z odmerjanjem enkrat na mesec. Razlik v incidenci neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil pri teh bolnikih glede na jemanje 150 mg enkrat na mesec ali 2,5 mg enkrat na dan ni bilo.

Bolezen, podobna gripi

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, artralgijo, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, izgubo apetita ali bolečino v kosteh.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati, so poročali o osteonekrozi čeljustnic. Večina primerov je bila pri bolnikih z rakom, vendar tudi pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi osteoporoze. Osteonekroza čeljustnic je navadno povezana z izdrtem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi in slaba ustna higiena se prav tako štejejo za dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

Vnetje oči

Pri zdravljenju z difosfonati, vključno z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis, skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali dokler niso difosfonate ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bonafurbit ni na voljo. Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko peroralno odmerjanje povzroči neželene učinke v zgornjem delu prebavil (kot so razdražen želodec, dispepsija, ezofagitis, gastritis ali razjeda) ali hipokalcemijo. Za vezavo zdravila Bonafurbit je treba zaužiti mleko ali antacide, neželene učinke pa zdravimo simptomatično. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika bruhanja ne smemo izzvati, bolnik pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje boleznih kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06.

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit difosfonat iz skupine dušik vsebujočih difosfonatov, ki selektivno delujejo na kostno tkivo in specifično zavirajo osteoklastno aktivnost brez neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Ibandronska kislina ne vpliva na zbiranje osteoklastov. Ibandronska kislina povzroči progresivno čisto povečanje kostne mase in zmanjša incidenco zlomov, tako da pri ženskah v postmenopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja žlez, retinoidov,

tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso. Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

Tako dnevno kot intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost tako dnevna kot intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 4411), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

Pri živalskih modelih je ibandronska kislina povzročila biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno zaviranje resorpcije kosti, vključno s supresijo urinarnih biokemičnih označevalcev razgradnje kostnega kolagena (kot so deoksi piridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

V fazi I bioekvivalenčne študije pri 72 ženskah v postmenopavzi, ki so prejemale 150 mg peroralno vsakih 28 dni, skupno štiri odmerke, je bila inhibicija serumskega CTX po prvem odmerku opazna že 24 ur po odmerku (mediana inhibicije 28 %) z mediano maksimalne inhibicije (69 %), opaženo 6 dni pozneje. Po tretjem in četrtem odmerku je bila mediana maksimalne inhibicije 6 dni po odmerku 74 % z zmanjšanjem na mediano inhibicije 56 % po 28 dneh po četrtem odmerku. Brez nadaljnjega odmerjanja pride do izgube supresije biokemičnih označevalcev resorpcije kosti.

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, obstoj predhodnih zlomov, družinska obremenjenost z zlomi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec

Mineralna kostna gostota (MKG)

Zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec se je v povišanju MKG izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v dveletni dvojno slepi, multicentrični študiji (BM 16549) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (izhodiščna T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (Preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, femoralnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16549.

	Enoletni podatki iz študije BM 16549		Dveletni podatki iz študije BM 16549	
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 318)	Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec (n = 320)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 294)	Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec (n = 291)
MKG ledvene hrbtenice L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
MKG kolka	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
MKG femoralnega vratu	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
MKG trohantra	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec se je izkazalo za boljše kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p = 0,002$, in dveh letih, $p < 0,001$.

Po enem letu (primarna analiza) se je 91,3 % ($p = 0,005$) bolnikom, ki so prejeli zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec, MKG lumbalne hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti (bolniki, odzivni na povišanje MKG) v primerjavi s 84,0 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je bilo odzivnih 93,5 % bolnikov ($p = 0,004$), ki so prejeli zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec, in 86,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

MKG kolka se je po enem letu povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 90,0 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 76,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih se je MKG kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 93,4 % bolnikov ($p < 0,001$), ki so prejeli zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec, in 78,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

Če upoštevamo strožji kriterij, ki združuje MKG ledvene hrbtenice in kolka, je bilo po enem letu odzivnih 83,9 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec, in 65,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je 87,1 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 70,5 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan, zadostilo kriterijem za odzivnost.

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih, to je po 3, 6, 12 in 24 mesecih. Po enem letu (primarna analiza) je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti -76 % za zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec in -67 % za ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan. Po dveh letih je bila mediana relativne spremembe -68 % za mesečno odmerjanje 150 mg in -62 % za dnevno odmerjanje 2,5 mg.

Po enem letu je bilo odzivnih 83,5 % bolnikov ($p = 0,006$), ki so prejeli zdravilo Bonefurbit 150 mg enkrat na mesec, in 73,9 % bolnikov, ki so jemali ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan, odzivnost so definirali kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča. Po dveh letih je bilo odzivnih 78,7 % bolnikov

($p = 0,002$), ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 65,6 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg enkrat na dan.

Glede na rezultate študije BM 16549 pričakujemo, da je zdravilo Bonafurbit 150 mg enkrat na mesec najmanj enako učinkovito v preprečevanju zlomov kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronska kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronska kislino so bolniki vzeli 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let v postmenopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice 2 do 5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1-L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal med celotno študijo. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo. Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$). Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi s statistično značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 3: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95-% interval zaupanja).

	placebo (n = 974)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 977)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		62 % (40,9; 75,1)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		49 % (14,03; 69,49)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinek zdravljenja z ibandronska kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnikov, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod $-2,5$. Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistim, ki so ga opazili v celotni populaciji.

Preglednica 4: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95-% interval zaupanja) za bolnike, ki so imeli na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$.

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca novih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

V celotni populaciji bolnikov v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnikov z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod $-3,0$), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Zdravljenje z 2,5 mg na dan je povzročilo progresivno zvečanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

Porast MKG ledvene hrbtenice je po 3 letih v primerjavi s placebom znašal 5,3 %, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pa 6,5 %. V primerjavi z izhodiščno vrednostjo je porast mineralne kostne gostote znašal za stegnenični vrat 2,8 %, za kolk 3,4 % in 5,5 % za trohanter.

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovan vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo so dosegli po 3 do 6 mesecih.

Klinično pomembno 50-% zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline.

Po prekinitvi zdravljenja so patološke vrednosti zvišane kostne resorpcije, povezane s postmenopavzno osteoporozo spet enake kot pred začetkom zdravljenja.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi je pokazala normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Zdravila Bonafurbit pri pediatričnih bolnikih niso proučevali, zato za to skupino bolnikov ni na voljo podatkov o učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primarni farmakološki učinki ibandronske kisline na kosti niso neposredno povezani z dejanskimi plazemskimi koncentracijami, kar so pokazale številne študije pri živalih in ljudeh.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je absorpcija ibandronske kisline v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta hitra, plazemske koncentracije naraščajo do peroralnega vnosa 50 mg v odvisnosti od odmerka, pri večjih vnosih pa so opazili večje poraste plazemskih koncentracij od sorazmernih z odmerkom.

Najvišje plazemske koncentracije so bile med postom dosežene v času od 0,5 ure do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost je bila okoli 0,6-%. Obseg absorpcije je pri sočasnem

jemanju hrane ali pijače (druge kot voda) zmanjšan. Pri sočasnem jemanju ibandronske kisline s standardnim zajtrkom se biološka uporabnost zmanjša za okoli 90 % v primerjavi z biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri bolnikih po postu. Če vzamemo ibandronsko kislino 60 minut pred prvim obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana. Če zaužijemo hrano ali pijačo, preden je minilo 60 minut od jemanja ibandronske kisline, sta zmanjšana biološka uporabnost in porast MKG.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je približno 85- do 87-% (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Absorbiran delež ibandronske kisline se iz sistema krvnega obtoka v kostno tkivo odstrani z absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostanek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen s fecesom.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok. Navidezni končni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti precej odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem difosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min.

Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega porekla.

Bolniki z ledvično okvaro

Renalni očistek ibandronske kisline pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je v linearni odvisnosti od kreatininskega očistka.

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina (CLcr) enak ali večji kot 30 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno, kar se je pokazalo v študiji BM 16549, kjer je večina bolnikov imela blažjo do zmerno ledvično okvaro.

Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CLcr manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju odmerka 0,5 mg se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, neledvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje zdravila Bonafurbit pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in

poglavje 4.4). Farmakokinetike ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki jih niso zdravili s hemodializo, niso proučevali. Ker je farmakokinetika ibandronske kisline pri tej skupini bolnikov neznana, ibandronske kisline pri njih ne smemo uporabljati.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Multivariantna analiza je pokazala, da starost za vse preizkušane farmakokinetične parametre ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek glede ledvične okvare).

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bonafurbit pri tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične učinke, na primer znake poškodbe ledvic, so opazili pri psih samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Mutagenost/kancerogenost:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejeli ibandronsko kislino, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja. Pri ekstrapolaciji izpostavljenosti, ki je 35-krat presežala izpostavljenost pri človeku, na razvoj F1 potomcev podgan niso opazili škodljivih vplivov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljal povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to vrsto zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

hidroksipropilceluloza
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete Bonefurbit 150 mg so na voljo v pretisnih oмотih (aluminij/alumnij) z 1 ali 3 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratorios Liconsa, SA
Gran Via Carlos III, 98, 7th floor
08028 Barcelona
ŠPANIJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00297/001 (150 mg; 1 tableta)

H/12/00297/002 (150 mg; 3 tablete)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28/06/2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 7. 2014