

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronic acid Accord 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Ibandronic acid Accord 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 2 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

Jedna bočica sa 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 6 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ibandronatna kiselina je indicirana u odraslih za

- sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prijelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama
- liječenje hiperkalcijemije nastale kao posljedica tumora s metastazama ili bez njih

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnicima koji se liječe ibandronatnom kiselinom treba dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnicima za bolesnika.

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

Doziranje

Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Preporučena doza za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama iznosi 6 mg intravenskom injekcijom svaka 3 - 4 tjedna. Dozu treba davati infuzijom u trajanju od barem 15 minuta.

Kraće (odnosno 15-minutno) vrijeme trajanja infuzije treba koristiti samo u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka koji bi karakterizirali primjenu kraćeg vremena trajanja infuzije u bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 50 ml/min. Propisivači mogu pronaći preporuke za doziranje i primjenu u toj skupini bolesnika u odjeljku *Bolesnici s oštećenjem bubrega* (vidjeti dio 4.2).

Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Prije liječenja ibandronatnom kiselinom bolesnika treba odgovarajuće rehidrirati s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. U obzir treba uzeti težinu hiperkalcijemije i vrstu tumora. Općenito su bolesnicima s osteolitičkim koštanim metastazama potrebne manje doze nego bolesnicima s humoralnom hiperkalcijemijom. U većine bolesnika s teškom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom* ≥ 3 mmol/l ili ≥ 12 mg/dl) prikladna je jednokratna doza od 4 mg. U bolesnika s umjerenom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom < 3 mmol/l ili < 12 mg/dl) doza od 2 mg je učinkovita. Najveća doza korištena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 6 mg, međutim, ova doza nije dovela do daljnjeg poboljšanja djelotvornosti.

* Koncentracije kalcija u serumu korigiranog albuminom se izračunavaju na sljedeći način:

$$\begin{array}{l} \text{kalcij u serumu} \\ \text{korigiran albuminom} \\ \text{(mmol/l)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{kalcij u serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] \\ + 0,8 \end{array}$$

III

$$\begin{array}{l} \text{kalcij u serumu} \\ \text{korigiran albuminom} \\ \text{(mg/dl)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{kalcij u serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin} \\ \text{(g/dl)}] \end{array}$$

Da biste kalcij u serumu korigiran albuminom i izražen u mmol/l pretvorili u mg/dl, pomnožite sa 4.

U većini slučajeva povišena razina kalcija u serumu može se smanjiti na normalnu razinu unutar 7 dana. Medijan vremena do pojave recidiva (povratka vrijednosti kalcija u serumu korigiranih albuminom na razinu višu od 3 mmol/l) iznosio je 18 - 19 dana za doze od 2 mg i 4 mg. Za dozu od 6 mg medijan vremena do pojave recidiva iznosio je 26 dana.

Ograničeni broj bolesnika (50 bolesnika) primilo je drugu infuziju za hiperkalcijemiju. Ponovljeno liječenje može se razmotriti u slučaju ponavljajuće hiperkalcijemije ili nedovoljne djelotvornosti.

Koncentrat ibandronatne kiseline za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju u trajanju od 2 sata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama te s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja, treba slijediti sljedeće preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2):

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza		Volumen infuzije ¹ i vrijeme ²
≥ 50 klirens kreatinina < 80	6 mg	(6 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	100 ml tijekom 15 minuta
≥ 30 klirens kreatinina < 50	4 mg	(4 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata
< 30	2 mg	(2 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata

¹ 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze

² Primjenjuje se svaka 3 do 4 tjedna

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s CLCr < 50 ml/min.

Starija populacija (> 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 nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece (vidjeti dio 5.1 i dio 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Sadržaj bočice treba koristiti na sljedeće načine:

- sprječavanje koštanih poremećaja - treba ga dodati u 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili 100 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta. Pogledajte i poglavlje iznad o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega.
- liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora - treba ga dodati u 500 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili 500 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od 2 sata.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra otopina bez čestica.

Koncentrat ibandronatne kiseline za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju.

Potreban je oprez kako se koncentrat ibandronatne kiseline za otopinu za infuziju ne bi primijenio intraarterijski ili paravenski, jer to može dovesti do oštećenja tkiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipokalcijemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s poremećajima metabolizma kosti i minerala

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito izliječiti prije početka liječenja metastatske bolesti kostiju ibandronatnom kiselinom.

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.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući smrtonosne događaje, primijećeni su u bolesnika koji su intravenski liječeni ibandronatnom kiselinom.

Odgovarajuća liječnička podrška i mjere praćenja trebaju biti lako dostupne tijekom intravenske primjene ibandronatne kiseline. Ako se javi anafilaktička reakcija ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije, potrebno je odmah prekinuti injekciju i započeti odgovarajuće liječenje.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti primijećena je vrlo rijetko nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu za onkološke indikacije (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja ili novog ciklusa liječenja treba odgoditi u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s pridruženim faktorima rizika preporučuje se pregled zuba s preventivnim zubarskim zahvatom i individualna procjena koristi i rizika prije liječenja ibandronatnom kiselinom.

Potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika prilikom procjene rizika od pojave osteonekroze čeljusti u bolesnika:

- potentnost lijeka koji inhibira resorpciju kostiju (rizik je veći za jako potentne spojeve), put primjene (rizik je veći za parenteralnu primjenu) i kumulativna doza terapije za resorpciju kostiju
- rak, komorbidna zdravstvena stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istovremene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša zubna higijena, parodontne bolesti, loše podešene proteze, bolesti zuba u anamnezi, invazivni zubarski zahvati, npr. vađenje zuba

Tijekom liječenja ibandronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave sve oralne simptome kao što su pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene ibandronatne kiseline.

Plan liječenja bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti potrebno je uspostaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Kad je moguće, treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja ibandronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza vanjskog slušnog hodnika

Osteonekroza vanjskog slušnog hodnika prijavljena je kod primjene bisfosfonata, uglavnom u vezi s dugoročnim liječenjem. Mogući faktori rizika za osteonekrozu vanjskog slušnog hodnika uključuju primjenu steroida i kemoterapije i/ili postojanje lokalnih faktora rizika kao što je infekcija ili trauma. Mogućnost pojave osteonekroze vanjskog slušnog hodnika treba razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate i imaju simptome vezane za uho, uključujući kronične infekcije uha.

Atipični lomovi bedrene kosti

Atipična supetrohanterična dijafizealna fraktura femura zabilježena je kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi lomovi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koji je često bio povezan sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma.

U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi drugih dugih kostiju

Atipični lomovi drugih dugih kostiju, kao što su lakatna i goljenična kost, također su prijavljeni u bolesnika koji su primali dugotrajno liječenje. Kao i kod atipičnih lomova bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, a neki bolesnici osjećaju prodromalnu bol prije nego što dođe do potpunog loma. U slučajevima loma lakatne kosti, to može biti povezano s ponavljanim opterećenjem povezanim s dugotrajnom uporabom pomagala za hoda (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije ibandronatnom kiselinom. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene za pojedinog bolesnika, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe ibandronatnom kiselinom (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Budući da nisu dostupni klinički podaci, ne mogu se dati preporuke za doze u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem srca

Treba izbjegavati prekomjernu hidraciju u bolesnika u kojih postoji opasnost od zatajenja srca.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

Oprez je potreban u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smatra se da nisu vjerojatne metaboličke interakcije budući da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i budući da je primijećeno da ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina se uklanja samo renalnom sekrecijom i ne prolazi biotransformaciju.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se 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 saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na osnovu farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila te prijavljenim nuspojava 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 i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom je najčešće povezano s povišenjem tjelesne temperature. Rjeđe je javljalo smanjenje kalcija u serumu ispod normalne razine (hipokalcijemija).

U većini slučajeva nije potrebno posebno liječenje, a simptomi se povlače nakon nekoliko sati/dana. U sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama liječenje je najčešće povezano s astenijom praćenom porastom tjelesne temperature i

glavoboljom.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave lijeka iz faze III pivotalnih kliničkih ispitivanja (Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora: 311 bolesnika liječeno ibandronatnom kiselinom od 2 mg ili 4 mg; Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 152 bolesnika liječena ibandronatnom kiselinom od 6 mg i iz iskustava nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave lijeka prijavljene kod intravenske primjene ibandronatne kiseline

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcija	cistitis, vaginitis, oralna kandidijaza			
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine			dobroćudne novotvorine kože			
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija, krvna diskrazija			
Poremećaji imunološkog sustava					preosjetljivo [†] , bronhospazam [†] , angioedem [†] anafilaktička reakcija/šok ^{†***}	egzacacerbacija astme
Endokrini poremećaji		paratireoidni poremećaj				

Poremećaj metabolizma i prehrane		hipokalcijemija **	hipofosfatemija			
Psihijatrijski poremećaji			poremećaj spavanja, anksioznost, afektivna labilnost			
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica, disgeuzija (poremećaj okusa)	cerebrovaskularni poremećaji, lezija korijena živaca, amnezija, migrena, neuralgija, hipertoniya, hiperestezija, cirkumoralna parestezija, parosmija			
Poremećaji oka		katarakta		upala oka†**		
Poremećaji uha i labirinta			gluhoća			
Srčani poremećaji		blok grane	ishemija miokarda, poremećaji srca i krvnih žila, palpitacije			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		faringitis	edem pluća, stridor			
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, dispepsija, gastrointestinalna bol, poremećaji zuba	gastroenteritis, gastritis, ulceracija usta, disfagija, heilitis			
Poremećaji jetre i žuči			kolelitijaza			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		poremećaj kože, ekhimoza	osip, alopecija		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		osteoartritis, bol u mišićima, bol u zglobovima, poremećaj zglobova, bol u kostima		Atipične suprotrohanterične i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti†** osteonekroza vanjskog slušnog hodnika (nuspojava bisfosfonata) †	Atipični lomovi dugih kosti pored bedrene kosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			retencija urina, bubrežna cista			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			bolovi u zdjelici			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, bolest slična gripi**, edemi okrajina, astenija, žeđ	hipotermija			
Pretrage		povišena razina gama-GT-a, povišena razina kreatinina	povećanje alkalne fosfataze u krvi, smanjenje tjelesne težine			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			ozljeda, bol na mjestu primjene			

** Vidjeti dodatne informacije niže

† Identificirano u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište.

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

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

Bolest slična gripi

Javljala se bolest slična gripi koja je uključivala vrućicu, zimicu i stalne tupe bolove u kostima/mišićima. U većini slučajeva nije bilo potrebno posebno liječenje, a simptomi su se povlačili nakon nakoliko sati/dana.

Osteonekroza čeljusti

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

Atipični subtrohanterički i dijafizealni lomovi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sasvim jasna, dokazi iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od atipičnih subtrohanteričkih i dijafizealnih lomova bedrene kosti kod dugotrajne terapije bisfosfonatima za osteoporozu u postmenopauzi, osobito nakon više od tri do pet godina primjene. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanteričkih i dijafizealnih lomova bedrene kosti (nuspojava bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak.

Upala oka

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

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući smrtonosne događaje, primijećeni su u bolesnika koji su intravenski liječeni ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Do sada nije bilo slučajeva akutnog trovanja koncentratom ibandronatne kiseline za otopinu za infuziju. Budući da je u nekliničkim ispitivanjima pri visokim dozama ustanovljeno da su bubrezi i jetra ciljni organi za toksičnost, potrebno je pratiti funkcije jetre i bubrega. Klinički značajnu hipokalcijemiju potrebno je korigirati intravenskom primjenom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati,

ATK oznaka: M05BA06.

Mehanizam djelovanja

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

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

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 smanjuje koštane komplikacije zloćudnih bolesti.

Klinička ispitivanja u liječenju hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Klinička ispitivanja hiperkalcijemije povezane sa zloćudnim bolestima pokazala su da je inhibitorni učinak ibandronatne kiseline na osteolizu uzrokovanu tumorom, a osobito hiperkalcijemiju uzrokovanu tumorom, karakteriziran smanjenjem kalcija u serumu i izlučivanjem kalcija urinom.

U rasponu doza preporučenih za liječenje, sljedeće stope odgovora s pripadajućim intervalima pouzdanosti uočene su u kliničkim ispitivanjima bolesnika s početnom razinom kalcija u serumu korigiranog albuminom od $\geq 3,0$ mmol/l nakon odgovarajuće rehidracije.

Doza ibandronatne kiseline	Bolesnici s odgovorom (%)	90%-tni interval pouzdanosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Za ove bolesnike i doziranje, medijan vremena do postizanja normalne razine kalcija u krvi

iznosio je 4 do 7 dana. Medijan vremena do recidiva (povratka razine kalcija u serumu korigiranog albuminom iznad 3,0 mmol/l) iznosi 18 do 26 dana.

Klinička ispitivanja prevencije koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

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

Prevenција koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama davanjem ibandronatne kiseline a u dozi od 6 mg intravenski, ocijenjena je u jednom randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u trajanju od 96 tjedana. Bolesnice s rakom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama randomizirane su za primanje placeba (158 bolesnica) ili 6 mg ibandronatne kiseline (154 bolesnica). U nastavku su navedeni rezultati ovog ispitivanja.

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 koje su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. *skeletal related events*):

- radioterapija kostiju radi liječenja prijeloma/mogućih prijeloma
- operacija kostiju zbog liječenja 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 ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tijekom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost ibandronatne kiseline 6 mg dane intravenski, u odnosu na placebo u pogledu smanjivanja SRE, mjereno vremenski prilagođenim SMPR-om ($p=0,004$). Broj SRE bio je također znatno smanjen uz ibandronatnu kiselinu 6 mg, sa 40% smanjenim rizikom od pojave SRE u usporedbi s placebom (relativni rizik 0,6; $p = 0,003$). Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 2.

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

	Svi događaji vezani uz kosti (SRE)		
	Placebo	Ibandronatna kiseline 6 mg	p-vrijednost

	n=158	n=154	
SMPR (po bolesnik–godini)	1,48	1,19	p=0,004
Broj događaja (po bolesniku)	3,64	2,65	p=0,025
Relativni rizik SRE	-	0,60	p=0,003

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

Ibandronatna kiselina 6 mg dana intravenski pokazala je u usporedbi s placebom statistički značajno poboljšanje rezultata kod boli u kostima. Smanjenje boli bilo je tijekom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom uporabom analgetika. Pogoršanje kvalitete života bilo je znatno manje u bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom nego u bolesnika koji su primali placebo. Sažetak sekundarnih rezultata djelotvornosti prikazan je u tablici 3.

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

	Placebo n=158	Ibandronatna kiselina 6 mg n=154	p-vrijednost
Bol u kostima *	0,21	-0,28	p<0,001
Uzimanje analgetika *	0,90	0,51	p=0,083
Kvaliteta života *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

U bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom došlo je do značajnog pada biljega resorpcije kostiju u urinu (piridinolin i deoksipiridinolin) koji je bio statistički značajan u usporedbi s placebo grupom.

U ispitivanju 130 bolesnika s metastatskim rakom dojke uspoređivana je sigurnost primjene ibandronatne kiseline infuzijom u trajanju od 1 sata ili 15 minuta. Nije opažena razlika u pokazateljima bubrežne funkcije. Ukupni profil nuspojava ibandronatne kiseline nakon 15-minutne infuzije bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka primijenjenog infuzijom duljeg trajanja te nisu identificirani novi sigurnosni rizici vezano uz primjenu 15-minutnom infuzijom.

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina <50 ml/min.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Sigurnost i djelotvornost ibandronatne kiseline u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon dvosatne infuzije 2, 4 i 6 mg ibandronatne kiseline, farmakokinetički parametri proporcionalni su dozi.

Distribucija

Nakon početne sistemske ekspozicije, ibandronatna kiselina se brzo veže za kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen raspodjele iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dopijeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Pri terapijskim koncentracijama vezanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 87% i stoga interakcija s drugim lijekovima zbog istiskivanja nije vjerojatna.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Raspon opaženih prividnih poluvijekova širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividni terminalni poluvijek 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.

U bolesnika s koštanim metastazama nije zamijećeno sustavno akumuliranje pri intravenskoj primjeni ibandronatne kiseline svaka 4 tjedna u razdoblju od 48 tjedana.

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) je zaslužan 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 renalnog izlučivanja ne obuhvaća ni poznate kisele niti bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetika ibandronatne kiseline su slični u žena i muškaraca.

Rasa

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izloženost ibandronatnoj kiselini u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega povezana je s klirensom kreatinina (CLcr). Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 21,2 ml/min), srednja vrijednost AUC_{0-24h} prilagođena dozi, je bila povećana za 110% u odnosu na zdrave dobrovoljce. U kliničkom farmakološkom ispitivanju WP18551, nakon intravenske primjene jedne doze od 6 mg (15-minutna infuzija) prosječni AUC₀₋₂₄ se povećao za 14% u ispitanika s blagim (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 68,1 ml/min) odnosno za 86% u ispitanika s umjerenim (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 41,2 ml/min) oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 120 ml/min). Srednja vrijednost C_{max} nije bila povećana u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, a bila je povećana za 12% u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega (CLcr ≥ 50 i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja te s umjerenim (CLcr ≥ 30 i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (CLcr < 30 ml/min), se preporučuje prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem 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, pri terapijskim koncentracijama, vezanje ibandronatne kiseline za proteine plazme iznosi otprilike 87%, nije 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 odjeljak o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2 i dio 5.1)

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubreg je identificiran kao primarni ciljni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost/karcinogenost

Nisu zamijećeni znakovi karcinogenog potencijala. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza učinka ibandronatne kiseline na genetsku aktivnost.

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

natrijev acetat trihidrat

acetatna kiselina, ledena

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Ibandronic acid koncentrat za otopinu za infuziju smije se razrijediti samo izotoničnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Otopine koje sadrže kalcij ne smiju se miješati s Ibandronic acid koncentratom za otopinu za infuziju.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine nakon razrjeđivanja u 9 mg/ml (0,9%-tnoj) otopini natrijevog klorida ili 5% -tnoj otopini glukoze iznosi 36 sati pri 25°C i 2°C - 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije primjene odgovoran je korisnik, a oni normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 6 ml (staklo tip I), s etilen tetrafluoroetilenskim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ kapicom boje lavande. Isporučuje se u pakiranju od 1 bočice s 2 ml koncentrata.

Staklena bočica od 6 ml (staklo tip I), s etilen tetrafluoroetilenskim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ kapicom ružičaste boje. Isporučuje se u pakiranju od 1, 5 ili 10 bočica sa 6 ml koncentrata.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

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

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka s 3 ml otopine sadrži 3 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

Jedan ml otopine sadrži 1 mg ibandronatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost na prijelome vrata bedrene kosti nije ustanovljena.

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnicima koji se liječe ibandronatnom kiselinom treba dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnicima za bolesnika.

Doziranje

Preporučena doza ibandronatne kiseline iznosi 3 mg, primijenjena putem intravenske injekcije u trajanju od 15 do 30 sekundi svaka tri mjeseca.

Bolesnici moraju primati dodatne količine kalcija i vitamina D (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5).

U slučaju kad je doza propuštena, injekciju treba primijeniti što je prije moguće. Nakon toga injekcije treba primjenjivati svaka tri mjeseca, brojeći od dana posljednje primljene injekcije.

Optimalno trajanje terapije osteoporoze bisfosfonatima nije ustanovljeno. Potreba za nastavkom terapije treba se periodično ponovno procijeniti vodeći računa o korisnim učincima i potencijalnim rizicima ibandronatne kiseline za svakog pojedinog bolesnika, pogotovo nakon 5 ili više godina primjene.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Injekcija ibandronatne kiseline ne preporučuje se za primjenu u bolesnika u kojih je kreatinin u serumu veći od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ili u kojih je klirens kreatinina (mjereno ili procijenjeno) manji od 30 ml/min jer su dostupni ograničeni klinički podaci dobiveni u ispitivanjima takvih bolesnika (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.2).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u kojih je kreatinin u serumu jednak ili manji od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ili u kojih je klirens kreatinina (mjereno ili procijenjeno) jednak ili veći od 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija (>65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ibandronatne kiseline u djece mlađe od 18 godina pa ibandronatna kiselina nije ispitivana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu tijekom 15 – 30 sekundi, svaka tri mjeseca.

Obavezno je pridržavati se intravenskog puta primjene (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- hipokalcijemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Greške prilikom primjene

Potreban je oprez pri primjeni kako se injekcija ibandronatne kiseline ne bi primijenila intraarterijski ili paravenozno, što može dovesti do oštećenja tkiva.

Hipokalcijemija

Ibandronatna kiselina, poput ostalih bisfosfonata koji se primjenjuju intravenski, može izazvati prolazno smanjenje razine kalcija u serumu.

Postojeća hipokalcijemija se mora korigirati prije početka terapije injekcijama ibandronatne kiseline. Ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala također se mora učinkovito liječiti prije početka terapije injekcijama ibandronatne kiseline.

Svi bolesnici moraju primiti odgovarajuće dodatne količine kalcija i vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prilikom primjene intravenske injekcije ibandronatne kiseline moraju biti dostupne odgovarajuća medicinska podrška i mjere nadzora. U slučaju pojave anafilaktičke ili neke druge teške reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije, odmah prekinite injekciju i započnite s odgovarajućim liječenjem.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnike s pratećim bolestima ili one koji uzimaju lijekove koji mogu imati štetne učinke na bubrege potrebno je tijekom liječenja redovito kontrolirati u skladu s načelima dobre medicinske prakse.

Zbog ograničenih kliničkih iskustava injekcija ibandronatne kiseline ne preporučuje se bolesnicima čija je razina kreatinina u serumu veća od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ili je klirens kreatinina manji od 30 ml/min (vidjeti poglavlja 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem srca

Treba izbjegavati prekomjernu hidraciju u bolesnika u kojih postoji opasnost od zatajenja srca.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti primijećena je vrlo rijetko nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu za osteoporozu (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja ili novog ciklusa liječenja treba odgoditi u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s pridruženim faktorima rizika preporučuje se pregled zuba s preventivnim zubarskim zahvatom i individualna procjena koristi i rizika prije liječenja ibandronatnom kiselinom.

Potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika prilikom procjene rizika od pojave osteonekroze čeljusti u bolesnika:

- potentnost lijeka koji inibira resorpciju kostiju (rizik je veći za jako potentne spojeve), put primjene (rizik je veći za parenteralnu primjenu) i kumulativna doza terapije za resorpciju kostiju
- rak, komorbidna zdravstvena stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istovremene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša zubna higijena, parodontne bolesti, loše podešene proteze, bolesti zuba u anamnezi, invazivni zubarski zahvati, npr. vađenje zuba

Tijekom liječenja ibandronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave sve oralne simptome kao što su pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak.

Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene ibandronatne kiseline.

Plan liječenja bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti potrebno je uspostaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Kad je moguće, treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja ibandronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza vanjskog slušnog hodnika

Osteonekroza vanjskog slušnog hodnika prijavljena je kod primjene bisfosfonata, uglavnom u vezi s dugoročnim liječenjem. Mogući faktori rizika za osteonekrozu vanjskog slušnog hodnika uključuju primjenu steroida i kemoterapije i/ili postojanje lokalnih faktora rizika kao što je infekcija ili trauma. Mogućnost pojave osteonekroze vanjskog slušnog hodnika treba razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate i imaju simptome vezane za uho, uključujući kronične infekcije uha.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipične subtrohanteričke dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi prijelomi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume i neki su bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana s nalazom stres-fraktura na snimkama, tjednima, pa i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma.

U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjeni stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi drugih dugih kostiju

Atipični lomovi drugih dugih kostiju, kao što su lakatna i goljenična kost, također su prijavljeni u bolesnika koji su primali dugotrajno liječenje. Kao i kod atipičnih lomova bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, a neki bolesnici osjećaju prodromalnu bol prije nego što dođe do potpunog loma. U slučajevima loma lakatne kosti, to može biti povezano s ponavljanim opterećenjem povezanim s dugotrajnom uporabom pomagala za hoda (vidjeti dio 4.8).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Injekcija ibandronatne kiseline sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pojava metaboličkih interakcija nije vjerojatna jer ibandronatna kiselina ne inhibira glavne humane jetrene izoenzime P450 i ne inducira jetreni citokromatski P450 sustav u štakora (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo bubrežnom ekskrecijom i ne prolazi biotransformaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ibandronatna kiselina je namijenjena isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju je primjenjivati žene reproduktivne dobi.

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. Ibandronatna kiselina se ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena u štakora u laktaciji pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Ibandronatna kiselina se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da ibandronatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti, gastrointestinalna iritacija i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Najčešće prijavljivane nuspojave su artralgija i simptomi nalik gripi. Ti simptomi tipično su povezani s prvom dozom, općenito su kratkog trajanja, srednjeg ili umjerenog intenziteta i uglavnom prolaze tijekom kontinuiranog liječenja bez potrebe za mjerama ublažavanja (vidjeti odlomak „Bolest slična gripi“).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazan je popis svih poznatih nuspojava.

Sigurnost peroralne primjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno ispitana je na 1251 bolesniku u četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, od kojih je većina bolesnika bila prethodno uključena u pivotalno trogodišnje kliničko ispitivanje o prijelomima (MF 4411).

Dvogodišnje pivotalno ispitivanje provedeno u žena s osteoporozom u postmenopauzi (BM 16550) pokazalo je sličnu sveukupnu sigurnost primjene intravenske injekcije ibandronatne kiseline od 3 mg svaka tri mjeseca i peroralno primijenjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno. Ukupan udio bolesnika koji su imali nuspojave iznosio je 26,0% i 28,6% za injekciju ibandronatne kiseline od 3 mg primijenjenu svaka tri mjeseca nakon jedne, odnosno dvije godine. U većini slučajeva nuspojave nisu uzrokovale prekid terapije.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave koje se pojavljuju u žena u postmenopauzi koje primaju injekcije ibandronatne kiseline od 3 mg svaka 3 mjeseca ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno u ispitivanjima faze III BM 16550 i MF 4411 i nakon stavljanja lijeka na tržište.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato

Poremećaji imunološkog sustava		egzacerbacija astme	reakcija preosjetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalcemija†			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja				
Poremećaji oka			upala oka*†		
Krvožilni poremećaji		flebitis/tromboflebitis			
Poremećaji probavnog sustava	gastritis, dispepsija, proljev, bol u abdomenu, mučnina, konstipacija				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip		angioedem, oticanje lica/edem, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multififormni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, bol u leđima	bol u kostima	atipične suprohanteričke i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti *† osteonekroza vanjskog slušnog hodnika (nuspojava bisfosfonata)†	Atipični lomovi dugih kosti pored bedrene kosti
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bolest slična gripi *, umor	reakcija na mjestu uboda, astenija			

*Za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

† Zabilježeno nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Bolest slična gripi

Bolest slična gripi obuhvaća nuspojave prijavljene kao akutna reakcija ili simptomi kao što su bolovi u mišićima i zglobovima, groznica, zimica, umor, mučnina, gubitak apetita, i bolovi u kostima.

Osteonekroza čeljusti

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

Atipični subtrohanterički i dijafizealni lomovi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sasvim jasna, dokazi iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od atipičnih subtrohanteričkih i dijafizealnih lomova bedrene kosti kod dugotrajne terapije bisfosfonatima za osteoporozu u postmenopauzi, osobito nakon više od tri do pet godina primjene. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanteričkih i dijafizealnih lomova bedrene kosti (nuspojava bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak.

Upala oka

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

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučajevima predoziranja injekcijom ibandronatne kiseline.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, intravensko predoziranje može uzrokovati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju i hipomagnezijemiju. Klinički značajno smanjene razina

kalcija, fosfora i magnezija u serumu potrebno je liječiti intravenskom primjenom kalcijeva glukonata, kalijeva ili natrijeva fosfata odnosno magnezijeva sulfata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06

Mehanizam djelovanja

Ibandronatna kiselina je visoko potentan bisfosfonat iz skupine bisfosfonata koji sadrže dušik, koji selektivno djeluje na koštano tkivo i ciljano inhibira aktivnost osteoklasta bez izravnog učinka na formiranje kosti. Ne interferiraju s aktivacijom osteoklasta. U postmenopauzalnih žena ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma smanjujući povećanu koštanu pregradnju na premenopauzalne vrijednosti.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzorastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko potentan inhibitor osteoklastične aktivnosti. Za štakore u rastu ne postoje dokazi o oštećenju mineralizaciji, čak i pri dozama 5000 puta većima od doze potrebne za liječenje osteoporoze.

I dnevna i intermitentna (uz produljene intervale bez doze) dugotrajna primjena u štakora, pasa i majmuna povezana je sa stvaranjem nove kosti normalne kvalitete i zadržanom ili povećanom mehaničkom čvrstoćom, čak i pri dozama unutar toksičnog raspona. U ljudi je djelotvornost dnevne i intermitentne primjene s intervalom od 9 do 10 tjedana bez primanja doze ibandronatne kiseline potvrđena kliničkim ispitivanjem (MF 4411) u kojemu je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprečavanju prijeloma.

Ibandronatna kiselina u životinjskim modelima uzrokuje biokemijske promjene povezane s inhibicijom resorpcije kosti ovisnom o dozi, uključujući supresiju biokemijskih biljega razgradnje koštanog kolagena (kao što je deoksipiridinolin i poprečno vezani N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)) u urinu.

Dnevne kao i intermitentne peroralne doze (uz intervale od 9 do 10 tjedana po tromjesečju bez doze) kao i intravenske doze ibandronatne kiseline u žena u postmenopauzi proizvele su biokemijske promjene koje ukazuju na inhibiciju razgradnje kosti ovisnu o dozi.

Intravenska injekcija ibandronatne kiseline smanjuje razinu C-telopeptida alfa-lanca kolagena tipa I (CTX) u serumu tijekom 3 do 7 dana od početka liječenja te razinu osteokalcina unutar 3 mjeseca.

Nakon završetka liječenja ponovno su se pojavile patološke vrijednosti povišene razgradnje kostiju koje su postojale prije liječenja, povezane s osteoporozom u postmenopauzi.

Histološka analiza biopsije kosti nakon dvije i tri godine liječenja žena u postmenopauzi dnevnim oralnim dozama ibandronatne kiseline od 2,5 mg i intermitentnim intravenskim dozama do 1 mg svaka tri mjeseca pokazala je da je kost normalne kvalitete i bez znakova poremećaja mineralizacije. Nakon dvije godine liječenja injekcijom ibandronatne kiseline od 3 mg primijećeno je očekivano smanjenje koštanog metabolizma, normalna kvaliteta kosti bez znakova poremećaja mineralizacije.

Klinička djelotvornost

Neovisni faktori rizika, na primjer, niska mineralna gustoća kosti, dob, prethodni prijelomi, prijelomi u obitelji, brza koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase, moraju se uzeti u obzir prilikom prepoznavanja žena s povećanim rizikom od prijeloma uzrokovanih osteoporozom.

Injekcija ibandronatne kiseline od 3 mg svaka tri mjeseca

Mineralna gustoća kosti (BMD - Bone mineral density)

Dvogodišnje, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, ispitivanje neinferiornosti (BM 16550) u žena s osteoporozom (početna T-vrijednost mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice manja od

-2,5 SD) i u postmenopauzi (1386 žena od 55 do 80 godina) pokazalo je da intravenska injekcija ibandronatne kiseline od 3 mg koja se primjenjuje svaka tri mjeseca barem jednako djelotvorna kao peroralno primijenjena ibandronatna kiselina od 2,5 mg koja se uzima jedanput dnevno. To je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dvije godine (tablica 2).

Primarna analiza podataka iz ispitivanja BM 16550 nakon jedne godine i potvrdna analiza nakon dvije godine pokazale su da režim primjene injekcije od 3 mg svaka tri mjeseca nije inferioran peroralnoj primjeni od 2,5 mg dnevno, u pogledu prosječnog povećanja BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera (Tablica 2).

Tablica 2: Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera nakon jedne godine (primarna analiza) i dvije godine liječenja (populacija po protokolu) u ispitivanju BM 16550

	Podaci iz ispitivanja BM 16550 nakon jedne godine		Podaci iz ispitivanja BM 16550 nakon dvije godine	
Srednja relativna vrijednost promjena od početne vrijednosti % [95% CI]	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (N=377)	Injekcija ibandronatne kiseline od 3 mg svaka 3 mjeseca (N=365)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (N=334)	Injekcija ibandronatne kiseline od 3 mg svaka 3 mjeseca (N=334)
BMD lumbalne kralježnice (L2-L4)	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD cijelog kuka	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD vrata bedrene kosti	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD trohantera	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Nadalje, injekcija ibandronatne kiseline od 3 mg svaka tri mjeseca dokazano je učinkovitija od peroralno primijenjene ibandronatne kiseline od 2,5 mg jedanput dnevno u povećanju BMD lumbalne kralježnice u prospektivno planiranoj analizi nakon jedne godine ($p<0,001$) i nakon dvije godine ($p<0,001$).

BMD lumbalne kralježnice u 92,1% bolesnika koji primaju injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca povećala se ili ostala ista nakon jednogodišnjeg liječenja (bolesnici koji su odgovorili na liječenje) u usporedbi s 84,9% bolesnika koji su peroralno primali 2,5 mg jedanput dnevno ($p=0,002$). Nakon dvogodišnjeg liječenja 92,8% bolesnika koji su primali injekcije od 3 mg te 84,7% bolesnika koji su primali peroralno liječenje od 2,5 mg imalo je povećanu ili nepromijenjenu BMD lumbalne kralježnice ($p=0,001$).

Što se tiče vrijednosti BMD cijelog kuka, 82,3% bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca, odgovorili su na liječenje nakon jedne godine, u usporedbi s 75,1% bolesnika koji su primali peroralnu dozu od 2,5 mg jedanput dnevno ($p=0,02$). Nakon dvogodišnjeg liječenja 85,6% bolesnika koji su primali injekcije od 3 mg i 77,0% bolesnika koji su primali peroralno liječenje od 2,5 mg imalo je povećanu ili nepromijenjenu BMD cijelog kuka ($p=0,004$).

Udio bolesnika koji je imao povećanu ili nepromijenjenu BMD lumbalne kralježnice i cijelog kuka nakon jedne godine iznosio je 76,2% u bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca te 67,2% u bolesnika koji su primali peroralno liječenje od 2,5 mg jedanput dnevno

($p=0,007$). Nakon dvije godine taj je kriterij zadovoljilo 80,1% bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca odnosno 68,8% bolesnika koji su primali 2,5 mg jedanput dnevno ($p=0,001$).

Biokemijski biljezi koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razine CTX u serumu primijećena su u svim vremenskim razdobljima mjerenja. Nakon 12. mjeseca medijan relativne vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti iznosio je -58,6% za liječenje intravenskom injekcijom od 3 mg svaka tri mjeseca i -62,6% za peroralno liječenje dozom od 2,5 mg jedanput dnevno. Osim toga, na liječenje je odgovorilo 64,8% bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca (definirano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s 64,9% bolesnika koji su peroralno primali dozu od 2,5 mg jedanput dnevno. Smanjenje razine CTX-a u serumu održalo se dvije godine u više od polovice bolesnika koji su odgovorili na liječenje u obje liječene skupine.

Na temelju rezultata ispitivanja BM 16550 procjenjuje se da će intravenska injekcija ibandronatne kiseline od 3 mg koja se daje svaka tri mjeseca biti barem jednako djelotvorna u sprječavanju prijeloma kao peroralna doza ibandronatne kiseline od 2,5 mg koja se uzima jedanput dnevno.

Ibandronatna kiselina 2,5 mg tablete jedanput dnevno

U inicijalnom trogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) dokazano je da postoji statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka utvrđenih rendgenski, morfometrički i klinički (tablica 3). U ovom ispitivanju ibandronatna kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg jedanput dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni režim primjene. Ibandronatna kiselina se uzimala 60 minuta prije uzimanja prvog obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su bile uključene žene od 55 do 80 godina koje su bile u postmenopauzi najmanje pet godina i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio od -2 do -5 SD manje od premenopauzalne srednje vrijednosti (T vrijednost) na barem jednom kralješku [L1-L4], a koje su imale od jednog do četiri postojeća prijeloma kralježaka. Sve su bolesnice primale 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno. Djelotvornost je procjenjivana u 2928 bolesnika. Ibandronatna kiselina 2,5 mg primijenjena dnevno pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka. Takvo je liječenje smanjilo pojavu novih rendgenski vidljivih prijeloma kralježaka za 62% ($p=0,0001$) u razdoblju od tri godine, koliko je trajalo ispitivanje. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61% nakon dvije godine ($p=0,0006$). Nije otkrivena statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja ($p=0,056$). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromijenjen za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog učinka tijekom vremena.

Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka također je znatno smanjena i to za 49% nakon 3 godine ($p=0,011$). Značajan učinak na prijelome kralježaka dodatno ukazuje i statistički značajno smanjenje gubitka visine u usporedbi s placebom ($p<0,0001$).

Tablica 3: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz studije MF 4411 (%; 95% CI)

	Placebo (n=974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=977)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		62% (40,9; 75,1)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		49% (14,03; 69,49)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Učinak liječenja ibandronatne kiseline dodatno je procijenjen analizom populacijske podskupine bolesnika čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5 (Tablica 4). Smanjenje rizika prijeloma kralježaka odgovaralo je smanjenju zamijećenom u ukupnoj populaciji.

Tablica 4: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz ispitivanja MF 4411 (%; 95% CI) za bolesnike čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5

	Placebo (n=587)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=575)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		59% (34,5; 74,3)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		50% (9,49; 71,91)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji bolesnika u ispitivanju MF4411 nije uočeno smanjenje broja ne-vertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronata djelotvorna u visokorizičnoj populacijskoj podskupini (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0), u kojoj je primijećeno smanjenje rizika od ne-vertebralnih prijeloma za 69%.

Peroralno liječenje ibandronatnom kiselinom 2,5 mg tabletama jedanput dnevno dovelo je do progresivnih povećanja BMD kralježaka i ostalih dijelova skeleta.

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom od 5,3% i 6,5% naspram početnih vrijednosti. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnim vrijednostima iznosila su 2,8% za vrat bedrene kosti, 3,4% za cijeli kuk i 5,5% za trohanter.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje (kao što je CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja do premenopauzalnih razina te su dosegli najviše sniženje tijekom 3 do 6 mjeseci primjenom 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno.

Klinički značajno smanjenje biokemijskih biljega koštane resorpcije od 50% primijećeno je već mjesec dana nakon početka liječenja ibandronatnom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Ibandronatna kiselina nije ispitivana na pedijatrijskoj populaciji, stoga nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj skupini bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primarni farmakološki učinci ibandronatne kiseline na kost nisu izravno vezani uz stvarne koncentracije u plazmi, kao što su to pokazala razna ispitivanja u životinja i ljudi.

Koncentracija ibandronatne kiseline u plazmi povećava se proporcionalno dozi nakon intravenske primjene od 0,5 mg do 6 mg.

Apsorpcija

Nije primjenjivo.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronatna kiselina se vrlo brzo veže uz kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, dok se količina doze koja dopijeva do kosti procjenjuje na 40-50% cirkulirajuće doze. Vezanje na proteine plazme iznosi otprilike 85% do 87 % (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka) i stoga je mala vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Apsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije koštanom apsorpcijom (što je procijenjeno na 40-50% u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega.

Raspon prividnog poluvijeka je širok, a prividni terminalni poluvijek u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti u velikoj mjeri ovise o trajanju ispitivanja, primijenjenoj dozi te osjetljivosti metode, stvarni terminalni poluvijek vjerojatno je znatno duži, slično drugim bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u vremenu od 3 do 8 sati nakon intravenske odnosno peroralne primjene.

Ukupni klirens ibandronatne kiseline je nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 do 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) doprinosi s 50-60% ukupnom klirensu i povezan je s klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava nakupljanje u kostima.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari (vidjeti dio 4.5). 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 kliničkim situacijama

Spol

Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline slična su u žena i muškaraca.

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i pripadnika bjelačke rase prilikom izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens ibandronatne kiseline u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina.

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min).

Ispitanici s teškim zatajenjem bubrega (CL_{cr} manji od 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan, imali su 2 do 3 puta više koncentracije u plazmi od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg ibandronatne kiseline u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupni, bubrežni i nebubrežni klirens smanjili su se za 67%, 77% odnosno 50%. Unatoč tome nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti. Ibandronatna kiselina se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog ograničenih kliničkih iskustava

(vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4). Farmakokinetika ibandronatne kiseline u bolesnika s terminalnom bolešću bubrega bila je određena samo u malog broja bolesnika na hemodijalizi, a farmakokinetika ibandronatne kiseline u bolesnika koji nisu na hemodijalizi nije poznata. Zbog dostupnih ograničenih podataka ibandronatnu kiselinu ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika s terminalnom bolešću bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline, koja se ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i unosom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti poglavlje vezano uz oštećenje funkcije 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, npr. znakovi oštećenja bubrega, zapaženi su u pasa samo pri izloženosti dozama koje se smatraju znatno višima od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Mutagenost/karcinogenost:

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

Reproduktivna toksičnost:

Nisu provedena specifična ispitivanja za tromjesečnu primjenu. U ispitivanjima primjene svakodnevne intravenske doze nije bilo dokaza izravne toksičnosti za plod ili teratogenih učinaka ibandronatne kiseline u zečeva i štakora. Smanjeni porast tjelesne težine primijećen je u F₁ potomstvu štakora. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećane preimplantacijske gubitke pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronat je smanjio broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te

smanjio plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Ostale nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključuju smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaje prirodnog poroda (distocija) i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

acetatna kiselina, ledena

natrijev acetat trihidrat

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Otopina ibandronatne kiseline za injekciju ne smije se miješati s otopinama koje sadrže kalcij kao ni s drugim lijekovima za intravensku primjenu.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka napravljena od bezbojnog stakla, sa sivim gumenim čepom klipa i zatvaračem vrha sadrži 3 ml otopine za injekciju.

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 1 injekcijsku iglu ili 4 napunjene štrcaljke i 4 injekcijske igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Kad se lijek primjenjuje u postojeći intravenski infuzijski put, infuzijska otopina mora biti ograničena na izotoničnu otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze. To se odnosi i na otopine koje se koriste za ispiranje leptira i drugog infuzijskog pribora.

Neiskorištenu otopinu za injekciju, štrcaljku i iglu potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

Strogo je potrebno pridržavati se sljedećih naputaka vezano za korištenje i odlaganje štrcaljki i ostalog oštrog medicinskog pribora:

- Igle i štrcaljke ne smiju se ponovo upotrijebiti ni u kojem slučaju.
- Sve upotrijebljene igle i štrcaljke odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta (spremnik za odlaganje koji se ne može probiti ubodima).
- Takav spremnik držite izvan dohvata djece.
- Odlaganje spremnika za odlaganje oštih predmeta u kućni otpad treba izbjegavati.
- Puni spremnik valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima ili po naputku zdravstvenih djelatnika.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

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

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Ibandronic acid Accord 2 mg i 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju (za onkološke indikacije)

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju (za indikacije osteoporoze)

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU

LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će provedbu kartice s podsjetnicima za pacijente u vezi s osteonekrozom čeljusti.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ibandronic acid Accord 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica (2 mg/2 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu, za infuziju nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Za rok valjanosti nakon razrjeđivanja pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/12/798/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ibandronic acid Accord 2 mg sterilni koncentrat

ibandronatna kiselina

i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 mg/2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ibandronic acid Accord 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 6 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica (6 mg/6 ml)

5 bočica (6 mg/6 ml)

10 bočica (6 mg/6 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena u venu, za infuziju nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Za rok valjanosti nakon razrjeđivanja pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

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

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ibandronic acid Accord 6 mg sterilni koncentrat

ibandronatna kiselina

i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6mg/6 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka s 3 ml otopine sadrži 3 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, acetatna kiselina, ledena, natrijev acetat trihidrat i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka + 1 injekcijska igla

4 napunjene štrcaljke + 4 injekcijske igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Isključivo za primjenu u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

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

EU/1/12/798/005 1 napunjena štrcaljka

EU/1/12/798/006 4 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ibandronic acid Accord 3 mg injekcija

ibandronatna kiselina

i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ibandronic acid Accord 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Ibandronic acid Accord 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju

ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ibandronic acid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ibandronic acid Accord
3. Kako primjenjivati Ibandronic acid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ibandronic acid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ibandronic acid Accord i za što se koristi

Ibandronic acid Accord sadrži djelatnu tvar, ibandronatnu kiselinu. Ona pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati.

Ibandronic acid Accord se koristi za liječenje odraslih bolesnika i bit će Vam propisan ako imate rak dojke koji se proširio na Vaše kosti (što se naziva „koštane metastaze“).

- Pomaže spriječiti lomove Vaših kostiju (frakture)
- Pomaže spriječiti druge poteškoće s kostima koje bi mogle zahtijevati operaciju ili radioterapiju.

Ibandronic acid Accord će Vam biti propisan i ukoliko imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom.

Ibandronic acid Accord djeluje tako što smanjuje gubitak kalcija iz kostiju. To pomaže zaustaviti slabljenje Vaših kostiju.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ibandronic acid Accord

Nemojte primjenjivati Ibandronic acid Accord:

- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate ili ste ikada imali nisku razinu kalcija u krvi

Ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas ne smijete primiti ovaj lijek. Ukoliko niste sigurni, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije liječenja Ibandronic acid Accordom.

Upozorenja i mjere opreza

Nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti vilice) zabilježena je vrlo rijetko nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu za zdravstvena stanja povezana s rakom. Osteonekroza čeljusti može se javiti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti nastanak osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju čije liječenje može biti teško. Radi smanjenja rizika od nastanka osteonekroze čeljusti trebate poduzeti određene mjere opreza.

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog djelatnika) ako:

- imate imate bilo kakvih problema s ustima ili zubima, kao što je loša zubna higijena, bolesti desni ili planirano vađenje zuba
- ne odlazite redovito na stomatološke kontrole ili niste odavno išli na stomatološku kontrolu
- pušač ste (jer to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ranije ste liječeni bisfosfonatima (koji se koriste za liječenje ili sprječavanje poremećaja kostiju)
- uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što je prednizolon ili deksametazon)
- imate rak.

Liječnik može zatražiti od Vas da obavite stomatološki pregled prije početka liječenja ibandronatnom kiselinom.

Tijekom liječenja trebate održavati dobru zubnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i odlaziti redovito na stomatološke kontrole. Ako nosite proteze, trebaju biti dobro podešene. Ako liječite zube ili ćete se podvrći stomatološkom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o tome, a stomatologa obavijestite da se liječite ibandronatnom kiselinom.

Odmah se obratite liječniku i stomatologu ako Vam se jave problemi s ustima i zubima, kao što su pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Atipični lomovi dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljenična kost, također su prijavljeni u bolesnika koji su primali dugotrajno liječenje ibandronatom. Ti se lomovi javljaju nakon minimalne fizičke traume ili bez fizičke traume, a neki bolesnici osjete bol u predjelu loma prije nego što dođe do potpunog loma.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Ibandronic acid Accord:

- ako ste alergični na druge bisfosfonate
- ako imate visoke ili niske razine vitamina D, kalcija ili drugih minerala
- ako imate problema s bubrezima.
- ako imate srčanih problema te vam je liječnik preporučio da ograničite dnevni unos tekućine

Slučajevi ozbiljnih, ponekad smrtonosnih alergijskih reakcija, prijavljeni su u bolesnika koji su intravenski liječeni ibandronatnom kiselinom.

Ako Vam se javi bilo koji od sljedećih simptoma, kao što je kratak dah/poteškoće s disanjem, osjećaj stezanja u grlu, oticanje jezika, omaglica, osjećaj gubljenja svijesti, crvenilo ili naticanje lica, osip po tijelu, mučnina ili povraćanje, trebate odmah obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti dio 4).

Djeca i adolescenti

Ibandronic acid Accord se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Ibandronic acid Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ibandronic acid Accord može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje Ibandronic acid Accorda.

Posebno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko u obliku injekcije primате antibiotik iz skupine aminoglikozida, poput gentamicina. To je važno stoga što i aminoglikozidi i Ibandronic acid Accord mogu smanjiti razine kalcija u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Ibandronic acid Accord ako ste trudni, planirate zatrudnjati ili ako dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete upravljati vozilima i strojevima jer se očekuje da Ibandronic acid Accord nema utjecaj ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ukoliko želite voziti, koristiti strojeve ili alate, posavjetujte se najprije sa svojim liječnikom.

Ibandronic acid Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Ibandronic acid Accord

Primanje lijeka

- Ibandronic acid Accord će Vam obično dati liječnik ili drugi zdravstveni djelatnici koji imaju iskustva u liječenju raka.
- Primit ćete ga u obliku infuzije u venu.

Za vrijeme liječenja Ibandronic acid Accordom, liječnik će Vam vjerojatno provoditi redovite krvne pretrage kako bi provjerio primате li odgovarajuću dozu lijeka.

Koliko lijeka morate primiti

Količinu Ibandronic acid Accorda koju primате odredit će liječnik u ovisnosti o Vašoj bolesti.

Ako imate rak dojke koji se proširio na kosti, preporučena doza je 6 mg svaka 3-4 tjedna, u obliku infuzije u venu, u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ako imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom, tada preporučena doza iznosi jednokratna primjena 2 mg ili 4 mg, ovisno o težini bolesti.

Lijek se daje u obliku infuzije u venu, u trajanju od 2 sata. U slučaju nedovoljnog odgovora ili ponovnog javljanja bolesti, može se razmotriti ponavljanje doze.

Liječnik Vam može prilagoditi dozu i trajanje intravenske infuzije ukoliko imate problema s bubrezima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se posavjetujte s medicinskom sestrom ili liječnikom ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda ćete trebati hitnu medicinsku pomoć:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u oku i upala oka koja ne prolazi
- nova bol, slabost ili neugoda u bedru, kuku ili preponama. Moguće je da imate rane znakove mogućeg atipičnog loma bedrene kosti.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. Moguće je da imate rane znakove teških problema s čeljusti (nekroza (mrtvo koštano tkivo) u čeljusnoj kosti).
- Razgovarajte s liječnikom ako imate bolove u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kostiju u uhu.
- svrbež, oticanje lica, usana, jezika i grla, s otežanim disanjem. Moguće je da imate ozbiljnu, potencijalno smrtonosnu alergijsku reakciju (vidjeti dio 2).
- teške kožne nuspojave

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na temelju dostupnih podataka)

- napadaj astme

Ostale moguće nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, umor, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Ovi simptomi obično nestaju unutar nekoliko sati ili dana. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih simptoma pojača ili traje dulje od nekoliko dana.

- porast tjelesne temperature.
- bol u želucu i trbuhu, probavne smetnje, mučnina, povraćanje ili proljev (rijetka stolica)
- smanjena razina kalcija i fosfata u krvi
- promjene u laboratorijskim nalazima poput gama-GT ili kreatinina
- problem sa srčanim ritmom zvan “blok grane”
- bol u kostima ili mišićima
- glavobolja, omaglica ili osjećaj slabosti
- žeđ, grlobolja, promjene okusa
- natečene noge ili stopala
- bolovi u zglobovima, artritis ili drugi problemi sa zglobovima
- problemi s paratiroidnom žlijezdom
- modrice
- infekcije
- problem s očima zvan „očna mreža“
- problemi s kožom
- problemi sa zubima.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- tresavica ili drhtanje
- preniska tjelesna temperatura (hipotermija)
- stanje koje pogađa krvne žile mozga zvano “cerebrovaskularni poremećaj” (moždani udar ili krvarenje)
- problemi sa srcem i cirkulacijom (uključujući palpitacije, srčani udar, hipertenziju (povišeni krvni tlak) i varikozne vene)
- promjena broja krvnih stanica (anemija)
- visoka razina alkalne fosfataze u krvi
- nakupljanje tekućine i naticanje (“limfedem”)
- nakupljanje tekućine u plućima
- problemi sa želucem kao “gastroenteritis” ili “gastritis”
- žučni kamenci
- poteškoće s mokrenjem, cistitis (upala mokraćnog mjehura)
- migrena
- bol u živcima, oštećenje korijena živca

- gluhoća
- povećana osjetljivost na zvuk, okus ili dodir ili promjene osjeta mirisa
- otežano gutanje
- vrijed usta, natečene usne (“heilitis”), oralna kandidijaza
- svrbež ili trnci oko usta
- bolovi u zdjelici, vaginalni iscjedak, svrbež ili bol u rodnici
- izraslina na koži zvana “dobroćudna novotvorina kože“
- gubitak pamćenja
- poremećaj spavanja, osjećaj tjeskobe, emotivna labilnost ili promjene raspoloženja
- osip na koži
- ispadanje kose
- ozljeda ili bol na mjestu injiciranja
- gubitak težine
- bubrežna cista (vrećica u bubregu ispunjena tekućinom)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ibandronic acid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakovanju i naljepnici iza „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine nakon razrjeđivanja u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida ili 5% -tnoj otopini glukoze iznosi 36 sati pri 25°C i 2°C - 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije primjene odgovoran je korisnik, a oni normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili sadrži čestice.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ibandronic acid Accord sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina.

Ibandronic acid Accord 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sa 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 2 mg ibandronatne kiseline (što odgovara 2,25 mg natrijevog ibandronat hidrata)

Ibandronic acid Accord 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sa 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 6 mg ibandronatne kiseline (što odgovara 6,75 mg natrijevog ibandronat hidrata)

- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina i voda za injekcije.

Kako Ibandronic acid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Ibandronic acid Accord je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Bezbojna, bistra otopina.

Dostupna je u staklenim bočicama (staklo tipa I) s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ kapicom.

Ibandronic acid Accord 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 2 ml koncentrata. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Ibandronic acid Accord 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 6 ml koncentrata. Dostupno u pakiranjima od 1, 5 ili 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje: Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Preporučena doza za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama iznosi 6 mg intravenski svaka 3 - 4 tjedna. Dozu treba davati infuzijom u trajanju od barem 15 minuta.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega ($\text{Clcr} \geq 50$ i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama te s umjerenim oštećenjem bubrega ($\text{Clcr} \geq 30$ i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega ($\text{Clcr} < 30$ ml/min) koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja, treba slijediti sljedeće preporuke za doziranje:

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza / trajanje infuzije ¹		Volumen infuzije ²
≥ 50 klirens kreatinina < 80	6 mg	(6 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	100 ml tijekom 15 minuta
≥ 30 klirens kreatinina < 50	4 mg	(4 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata
< 30	2 mg	(2 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata

¹ 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze

² Primjenjuje se svaka 3 do 4 tjedna

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s $\text{Clcr} < 50$ ml/min.

Doziranje: Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Ibandronic acid Accord se obično primjenjuje u bolničkim uvjetima. Dozu određuje liječnik uzimajući u obzir sljedeće faktore.

Prije liječenja Ibandronic acid Accordom bolesnika treba odgovarajuće rehidrirati s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. U obzir treba uzeti težinu hiperkalcijemije i vrstu tumora. U većine bolesnika s teškom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom* $\square 3$ mmol/l ili $\square 12$ mg/dl) prikladna je jednokratna doza od 4 mg. U bolesnika s umjerenom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom < 3 mmol/l ili < 12 mg/dl) doza od 2 mg je učinkovita. Najveća doza korištena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 6 mg, međutim ova doza nije dovela do daljnjeg poboljšanja djelotvornosti.

* Koncentracije kalcija u serumu korigiranog albuminom se izračunavaju na sljedeći način:

$$\begin{aligned} \text{kalcij u serumu} &= \text{kalcij u serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + \\ &0,8 \\ &= \text{kalcij u serumu} \\ &(\text{mmol/l}) - [0,02 \times \\ &\text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{korigiran albuminom} \\ &(\text{mmol/l}) \end{aligned}$$

ili

$$\begin{aligned} \text{kalcij u serumu} &= \text{kalcij u serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \\ \text{korigiran albuminom} \\ &(\text{mg/dl}) \end{aligned}$$

Da biste kalcij u serumu korigiran albuminom i izražen u mmol/l pretvorili u mg/dl, vrijednost pomnožite sa 4.

U većini slučajeva povišena razina kalcija u serumu može se smanjiti na normalnu razinu unutar 7 dana. Medijan vremena do pojave recidiva (povratka vrijednosti kalcija u serumu na više od 3 mmol/l) iznosio je 18-19 dana za doze od 2 mg i 4 mg. Za dozu od 6 mg medijan vremena do pojave recidiva iznosio je 26 dana.

Način i put primjene

Ibandronic acid Accord koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju.

Da bi se primijenio, sadržaj bočice treba koristiti na sljedeći način:

- sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama – treba ga dodati u 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 100 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta. Pogledajte i poglavlje iznad o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega.
- liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora – treba ga dodati u 500 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 500 ml 5%-tne otopine glukoze te primijeniti infuzijom u trajanju od 2 sata.

Napomena:

Da bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Ibandronic acid Accord koncentrat za otopinu za infuziju smije se miješati samo izotoničnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Otopine koje sadrže kalcij ne smiju se miješati s Ibandronic acid Accord koncentratom za otopinu za infuziju.

Razrijeđena otopina namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra otopina, bez čestica.

Preporučuje se da se lijek upotrijebi odmah nakon pripreme za primjenu (vidjeti dio 5 ove upute o lijeku, "Kako čuvati Ibandronic acid Accord").

Ibandronic acid Accord koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju .

Potreban je oprez kako se Ibandronic acid Accord koncentrat za otopinu za infuziju ne bi primijenio intraarterijski ili paravenski, jer to može dovesti do oštećenja tkiva.

Učestalost primjene

Za liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom, Ibandronic acid Accord koncentrat za otopinu za infuziju obično se daje kao jednokratna infuzija.

Za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama, infuzija Ibandronic acid Accorda ponavlja se u intervalima od 3 - 4 tjedna.

Trajanje liječenja

Ograničeni broj bolesnika (50 bolesnika) primilo je drugu infuziju za hiperkalcijemiju.

Ponovljeno liječenje može se razmotriti u slučaju ponavljajuće hiperkalcijemije ili nedovoljne djelotvornosti.

U bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama, infuziju Ibandronic acid Accorda treba primjenjivati svaka 3 - 4 tjedna. U kliničkim ispitivanjima terapija je trajala do 96 tjedana.

Predoziranje

Do sada nije bilo slučajeva akutnog trovanja Ibandronic acid Accord koncentratom za otopinu za infuziju. Budući da je u nekliničkim ispitivanjima pri visokim dozama ustanovljeno da su i bubrezi i jetra ciljni organi za toksičnost, potrebno je pratiti funkcije jetre i bubrega.

Klinički značajnu hipokalcijemiju (vrlo niske razine kalcija u serumu) potrebno je liječiti intravenskom primjenom kalcijevog glukonata.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ibandronic acid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ibandronic acid Accord
3. Kako primjenjivati lijek Ibandronic acid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ibandronic acid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ibandronic acid Accord i za što se koristi

Ibandronic acid Accord pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati. Sadrži djelatnu tvar ibandronatnu kiselinu.

Ibandronic acid Accord može zaustaviti gubitak kosti sprečavajući veći gubitak kosti i povećavajući masu kosti u većine žena koje je primjenjuju, čak i ako ne vide ili osjećaju razliku. Ibandronic acid Accord može pomoći u smanjenju rizika prijeloma kostiju (fraktura). Dokazano je smanjenje prijeloma kralježaka, ali ne i kuka.

Ibandronic acid Accord Vam je propisan za liječenje postmenopauzalne osteoporoze, jer imate povećani rizik od prijeloma kostiju. Osteoporoza je bolest koja dovodi do stanjenja i slabljenja kosti, a uobičajena je u žena nakon postmenopauze. U menopauzi ženini jajnici prestaju proizvoditi ženski hormon, estrogen, koji pomaže očuvanju zdravog skeleta. Što žena ranije uđe u menopauzu, rizik od osteoporoze je veći.

Ostali faktori koji mogu povećati rizik od osteoporoze su:

- nedovoljno kalcija i vitamina D u prehrani
- pušenje ili prekomjerno konzumiranje alkohola
- nedovoljno šetnji ili drugih aktivnosti koje uključuju podizanje tereta
- osteoporoza u obiteljskoj anamnezi

Zdrav način života pomaže Vam da imate maksimalnu korist od liječenja. Takav način obuhvaća:

- uravnoteženu prehranu bogatu kalcijem i vitaminom D
- šetnje i druge aktivnosti koje uključuju podizanje tereta
- nepušenje i nekonsumiranje prekomjernih količina alkohola

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ibandronic acid Accord

Nemojte primjenjivati lijek Ibandronic acid Accord

- **ako imate ili ste imali u prošlosti nisku razinu kalcija u krvi.** Posavjetujte se s liječnikom.
- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti vilice) zabilježena je vrlo rijetko nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu za zdravstvena stanja povezana s rakom. Osteonekroza čeljusti može se javiti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti nastanak osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju čije liječenje može biti teško. Radi smanjenja rizika od nastanka osteonekroze čeljusti trebate poduzeti određene mjere opreza.

Atipični lomovi dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljenična kost, također su prijavljeni u bolesnika koji su primali dugotrajno liječenje ibandronatom. Ti se lomovi javljaju nakon minimalne fizičke traume ili bez fizičke traume, a neki bolesnici osjete bol u predjelu loma prije nego što dođe do potpunog loma.

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog djelatnika) ako:

- imate imate bilo kakvih problema s ustima ili zubima, kao što je loša zubna higijena, bolesti desni ili planirano vađenje zuba

- ne odlazite redovito na stomatološke kontrole ili niste odavno išli na stomatološku kontrolu
- pušač ste (jer to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ranije ste liječeni bisfosfonatima (koji se koriste za liječenje ili sprječavanje poremećaja kostiju)
- uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što je prednizolon ili deksametazon)
- imate rak.

Liječnik može zatražiti od vas da obavite stomatološki pregled prije početka liječenja ibandronatnom kiselinom.

Tijekom liječenja trebate održavati dobru zubnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i odlaziti redovito na stomatološke kontrole. Ako nosite proteze, trebaju biti dobro podešene. Ako liječite zube ili ćete se podvrći stomatološkom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o tome, a stomatologa obavijestite da se liječite ibandronatnom kiselinom.

Odmah se obratite liječniku i stomatologu ako vam se jave problemi s ustima i zubima, kao što su pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Ibandronic acid Accord.

Neki bolesnici trebaju biti osobito oprezni kod primjene lijeka Ibandronic acid Accord. Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Ibandronic acid Accord:

- ako imate ili ste ikada imali problema s bubrežima, zatajenje bubrega, ili ako ste trebali dijalizu te ako imate bilo koju drugu bolest koja može utjecati na bubrege
- ako imate poremećaj metabolizma minerala (kao što je nedostatak vitamina D)
- za vrijeme liječenja lijekom Ibandronic acid Accord neophodno je uzimati preparate s kalcijem i vitaminom D. Obavijestite liječnika ako to ne možete učiniti.
- ako imate problema sa srcem i liječnik Vam je preporučio da ograničite dnevni unos tekućine.

U bolesnika koji primaju ibandronatnu kiselinu intravenski prijavljeni su slučajevi ozbiljnih alergijskih reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom. Ako se pojavi neki od sljedećih simptoma: nedostatak zraka/otežano disanje, osjećaj stezanja u grlu, oticanje jezika, omaglica, osjećaj da ćete izgubiti svijest, crvenilo ili oticanje lica, osip po tijelu, mučnina i povraćanje, morate na to odmah upozoriti svog liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti dio 4.).

Djeca i adolescenti

Ibandronic acid Accord se ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Ibandronic acid Accord

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ibandronic acid Accord je namijenjen samo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene koje još mogu imati djecu.

Ne smijete primjenjivati lijek Ibandronic acid Accord ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete upravljati vozilima i strojevima jer se očekuje da Ibandronic acid Accord ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ibandronic acid Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi (3 ml), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Ibandronic acid Accord

Preporučena doza lijeka Ibandronic acid Accord za intravensku injekciju iznosi 3 mg (1 napunjena štrcaljka) jedanput svaka tri mjeseca.

Injekciju u venu mora dati liječnik ili kvalificiran/obučeni zdravstveni radnik. Nemojte sami sebi davati injekciju.

Otopina za injekciju mora se dati isključivo u venu i niti na jedno drugo mjesto na tijelu.

Nastavljanje primjene lijeka Ibandronic acid Accord

Kako biste imali najveću korist od liječenja, važno je da nastavite primati injekcije svaka tri mjeseca sve dok Vam ih liječnik propisuje. Ibandronic acid Accord liječi osteoporozu onoliko dugo koliko primete liječenje, iako sami nećete moći vidjeti ni osjetiti razliku. Nakon 5 godina primjene lijeka Ibandronic acid Accord posavjetujte se sa svojim liječnikom o tome trebate li

ga nastaviti primati.

Za vrijeme liječenja neophodno je uzimati preparate s kalcijem i vitaminom D koje Vam je preporučio liječnik.

Ako primijenite više lijeka Ibandronic acid Accord nego što ste trebali

Može se smanjiti razina kalcija, fosfora ili magnezija u krvi. Vaš liječnik može poduzeti potrebne mjere za rješavanje tih poremećaja i može Vam dati injekciju s tim mineralima.

Ako ste zaboravili primijeniti Ibandronic acid Accord

Morate se javiti liječniku i primiti sljedeću injekciju što je prije moguće. Nakon toga vratite se režimu primanja injekcije svaka tri mjeseca, brojeći od datuma posljednje primljene injekcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- svrbež, oticanje lica, usana, jezika i grla, uz otežano disanje
- bol u oku ili upala oka koji ne prestaju (ako traju dulje)
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema s čeljusti (nekroza (mrtvo koštano tkivo) u čeljusnoj kosti)
- Razgovarajte s liječnikom ako imate bolove u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kostiju u uhu.
- ozbiljna alergijska reakcija koja može biti opasna po život (vidjeti dio 2.)

- teške kožne nuspojave

Ostale moguće nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u želucu (poput gastritisa) ili bol u trbuhu, probavne smetnje, mučnina, proljev (osjetljiva crijeva) ili zatvor
- bol u mišićima, zglobovima ili leđima
- osjećaj umora i iscrpljenosti
- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih učinaka postane zabrinjavajući ili traje dulje od nekoliko dana
- osip

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- upala vene
- bol ili ozljeda na mjestu injekcije
- bol u kostima
- osjećaj slabosti
- napadaji astme
- simptomi niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija) uključujući grčeve mišića ili spazme i/ili osjećaj trnaca u prstima ili oko usta.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ibandronic acid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i štrcaljki iza „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Osoba koja primjenjuje injekciju treba baciti neiskorištenu otopinu i staviti korištenu štrcaljku i iglu u odgovarajući spremnik za otpad.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ibandronic acid Accord sadrži

- Jedna napunjena štrcaljka s 3 ml otopine sadrži 3 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata). Jedan ml otopine sadrži 1 mg ibandronatne kiseline.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat i voda za injekcije.

Kako Ibandronic acid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki bistra je i bezbojna otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 3 ml otopine. Lijek Ibandronic acid Accord je dostupan u pakiranju od 1 napunjene štrcaljke i 1 injekcijske igle ili 4 napunjene štrcaljke i 4 injekcijske igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {datum}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Dodatne informacije potražite u sažetku opisa svojstava lijeka.

Primjena Ibandronic acid Accord 3 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki injicira se intravenski u trajanju od 15 do 30 sekundi.

Otopina je nadražujuća pa je potrebno strogo se pridržavati isključivo intravenskog puta primjene. Ako nehotice injicirate otopinu u tkivo oko vene, bolesnik može osjetiti lokalnu iritaciju, bol i upalu na mjestu primjene injekcije.

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki **ne smije** se miješati s otopinama koje sadrže kalcij (kao što je Ringerova otopina s laktatom i heparinkalcij) kao ni s drugim lijekovima koji se primjenjuju intravenski. Kada se Ibandronic acid Accord primjenjuje putem postojećeg intravenskog infuzijskog puta, infuzijska otopina mora biti ograničena na izotoničnu otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze.

Propuštena doza

Ako je doza propuštena, injekcija se mora primijeniti što je prije moguće. Nakon toga injekciju treba dati svaka tri mjeseca, brojeći od dana posljednje primljene injekcije.

Predoziranje

Nisu dostupni specifični podaci o liječenju u slučajevima predoziranja lijekom Ibandronic acid Accord.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, intravensko predoziranje može izazvati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju i hipomagnezijemiju, što može uzrokovati paresteziju. U teškim slučajevima može biti potrebna intravenska infuzija odgovarajućih doza kalcijeva glukonata, kalijeva ili natrijeva fosfata te magnezijeva sulfata.

Općeniti savjet

Ibandronic acid Accord 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki može, poput ostalih bisfosfonata koji se primjenjuju intravenski, izazvati prolazno smanjenje vrijednosti kalcija u serumu.

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je procijeniti i učinkovito liječiti prije početka terapije injekcijama lijeka Ibandronic acid Accord. Za sve bolesnike važno je da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Svi bolesnici moraju primiti dodatne količine kalcija i vitamina D.

Bolesnike s pratećim bolestima ili one koji koriste lijekove koji mogu imati štetne učinke na bubrege, potrebno je tijekom liječenja redovito kontrolirati u skladu s načelima dobre medicinske prakse.

Neiskorištenu otopinu za injekciju kao i korištenu štrcaljku i iglu potrebno je odložiti u skladu s lokalnim propisima.