

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos infúzió készítéséhez való 2 ml koncentrátum 2 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

Az oldatos infúzió készítéséhez való 6 ml koncentrátum 6 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).  
Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az ibandronsav felnőtteknek javallott:

- A csontrendszert érintő események (patológiás törések, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeknél.
- Metasztázissal járó vagy anélküli, tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ibandronsavval kezelt betegeknek oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

Az ibandronsavval történő kezelést csak a daganatos betegségek kezelésében járatos orvos kezdheti meg.

#### Adagolás

#### *A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken*

A csontrendszert érintő események megelőzésére emlőtumoros és csontmetasztázisban szenvedő betegek esetében az ajánlott adagolás 6 mg intravénás injekció 3–4 hetente. Az infúziót legalább 15 percen keresztül kell beadni.

A rövidebb, vagyis 15 perces infúziós idő csak a normál vesefunkcióval rendelkező vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazható. Nem állnak rendelkezésre adatok a rövidebb infúziós idő alkalmazásáról olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-e 50 ml/perc alatt van. Az ennél a betegcsoportnál történő adagolásra és alkalmazásra vonatkozó javaslatokért a gyógyszert elrendelőnek el kell olvasnia a „Vesekárosodásban szenvedő betegek” című részt alább.

#### *Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése*

Az ibandronsav kezelés előtt a beteget megfelelően rehidrálni kell 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal. Figyelembe kell venni a hypercalcaemia súlyosságát és a tumor típusát. Általában az osteolyticus csontmetasztázisos betegek kisebb dózisokat igényelnek, mint a humorális típusú hypercalcaemiás betegek. A legtöbb súlyos hypercalcaemiás betegnél (albuminnal korrigált szérumszám  $\geq 3$  mmol/l vagy  $\geq 12$  mg/dl) 4 mg a megfelelő egyszeri adag. Mérsékelt hypercalcaemiás betegeknél (az albuminnal korrigált szérumszám  $< 3$  mmol/l vagy  $< 12$  mg/dl) 2 mg a hatásos adag. A klinikai vizsgálatokban a legmagasabb adag 6 mg volt, de ez nem eredményezett nagyobb terápiás hatást.

\* Megjegyzés az albuminnal korrigált szérumszám kiszámításához:

$$\text{Albuminnal korrigált szérumszám (mmol/l)} = \text{szérumszám (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

$$\text{Albuminnal korrigált szérumszám (mg/dl)} = \text{szérumszám (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Az albuminnal korrigált szérumszám átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4-gyel kell szorozni.

A legtöbb esetben az emelkedett szérumszám 7 napon belül a normál értékre lehet csökkenteni. A visszaesés median ideje (a szérumszám albuminnal korrigált szérumszám újra 3 mmol/l fölé emelkedik) 18–19 nap volt a 2 mg-os és 4 mg-os adaggal. A visszaesés median ideje 26 nap volt a 6 mg-os adaggal.

Kisszámú beteg (50 fő) hypercalcaemia miatt egy második infúziót is kapott. Ismételt kezelésre visszatérő hypercalcaemia vagy elégtelen hatás miatt kerülhet sor. Az ibandronsav-koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban adandó 2 órán keresztül.

#### *Különleges betegcsoportok*

##### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

Az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

##### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance  $\geq 50$  és  $< 80$  ml/perc) az adag módosítása nem szükséges. Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszeret érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél a következő adagolási javaslatot kell követni (lásd 5.2 pont):

| Kreatinin-clearance (ml/perc) | Adag  | Infúziós térfogat <sup>1</sup> és infúziós idő <sup>2</sup> |
|-------------------------------|---|---|
| $\geq 50$                     | 6 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) | 100 ml 15 perc alatt  |
| $\geq 30$                     | 4 mg (4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) | 500 ml 1 óra alatt  |
| $< 30$                        | 2 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) | 500 ml 1 óra alatt  |

<sup>1</sup> 0,9%-os nátrium-klorid oldat vagy 5%-os glükóz oldat

<sup>2</sup> Beadás 3 - 4 hetente

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/perc alatt volt.

##### *Időskorú betegcsoport (65 év felett)*

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az ibandronsav biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Az injekciós üveg tartalmát az alábbiak szerint kell felhasználni:

- A csontrendszer érintő események megelőzése – 100 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 100 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és legalább 15 percen keresztül infundálni. A vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan lásd még a fenti adagolás fejezetet is.
- A tumor indukálta hypercalcaemia kezelése – 500 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 500 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és 2 órán keresztül kell infundálni.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

Az ibandronsav koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban adandó.

Figyelni kell arra, hogy az ibandronsav koncentrátum oldatos infúzióhoz biztosan ne kerüljön beadásra intraarteriálisan vagy paravénásan, mivel ez szövetkárosodáshoz vezethet.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypocalcaemia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Csont- és ásványianyag-metabolizmus zavarban szenvedő betegek

Metasztázisos csontbetegségek esetén az ibandronsav terápia megkezdése előtt a hypocalcaemiát és a csont- és ásványianyag-metabolizmus egyéb zavarait hatásosan kezelni kell.

Fontos, hogy a betegek kalcium és D-vitamin bevitele megfelelő legyen. Amennyiben a táplálékkal bevitt kalcium és/vagy D-vitamin mennyisége nem elegendő, ezek pótlásáról gondoskodni kell.

#### Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

Ibandronsav intravénás injekció beadásakor a megfelelő orvosi és technikai feltételeknek rendelkezésre kell állniuk. Ha anafilaxiás vagy más súlyos túlérzékenységi/allergiás reakció jelentkezik, azonnal abba kell hagyni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

#### Állkapocs osteonecrosis

Onkológiai indikációkban ibandronsavat kapó betegeknél nagyon ritkán az állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) számoltak be a forgalomba hozatal követően (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését halasztani kell azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyszöveti sérülésük van a szájüregükben.

A kísérő kockázati tényezőkkel bíró betegeknél az ibandronsav-kezelés előtt fogászati vizsgálat és megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat felmérés javasolt.

Az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni az ONJ-kialakulás egyéni kockázatának meghatározásánál:

- A gyógyszer csontreszorpciót gátló erőssége (a nagyon erős vegyületek esetében nagyobb a kockázat), az alkalmazás módja (a parenterális alkalmazás esetében nagyobb a kockázat) és a csontreszorpció-kezelés kumulatív dózisa
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a nyak és fej sugárterápiája
- Rossz szájhigiéncia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások

Minden beteget megfelelő szájjápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a ibandronsav-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat óvatos mérlegelés után kell elvégezni, és kerülni kell a ibandronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A ibandronsav-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot nem rendeződik, és ahol lehetséges, a fokozott kockázati tényezők nem csökkennek.

#### A külső hallójárat osteonecrosis

Biszfoszfónátok alkalmazásakor a külső hallójárat osteonekrosist jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia, és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfónátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

#### A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfónát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfónáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak.

Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femurtörés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfónát-kezelés felfüggesztését.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfónát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femurtörés fennáll-e.

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

A klinikai vizsgálatokban tartós ibandronsav kezelés során a veseműködés romlására semmi jel nem utalt. Ugyanakkor az egyes betegek klinikai értékelése alapján javasolt a vesefunkció, a szérumban kalcium, foszfát és magnézium monitorozása ibandronsav kezelés esetén (lásd 4.2 pont).

### Májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknek adagolási javaslat nem adható, mivel klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

### Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Szívelégtelenség veszélye esetén a túlzott hidratálást kerülni kell.

Egyéb biszfoszfonátokra ismerten túlérzékeny betegek.

Elővigyázatosan kell eljárni olyan betegeknél, akik ismerten túlérzékenyek egyéb biszfoszfonátokra.

### Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Metabolikus kölcsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszert patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

Óvatosan kell eljárni, ha a biszfoszfonátokat aminoglikozidokkal adják együtt, mert mindkét anyag tartósan csökkenti a szérum kalcium szintet. Azt is ellenőrizni kell, hogy fennáll-e egyidejű hypomagnesaemia.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az ibandronsav terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs megfelelő adat. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az ibandronsav ezért nem adható terhesség esetén.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat kimutattak az anyatejben intravénás adagolás után. Az ibandronsav nem adható szoptatás esetén.

### Termékenység

Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján az ibandronsav várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb, jelentett mellékhatások az anafilaxiás reakció/sokk, atípusos femurtörések, állkapocs osteonecrosis és szemgyulladás (lásd a Kiemelt mellékhatások leírása című bekezdést és a 4.4 pontot).

Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése leggyakrabban a testhőmérséklet emelkedésével társult. A szérumkalcium-szint normál tartomány alá történő csökkenését ritkán jelentik (hypokalcaemia).

A legtöbb esetben nincs szükség specifikus kezelésre, a tünetek néhány óra vagy nap alatt megszűnnek.

Emlőkarcinómában és csontmetasztázisban szenvedő betegeknél a csontrendszert érintő események megelőző kezelése leggyakrabban astheniával társul, amelyet testhőmérséklet emelkedés és fejfájás követ.

#### Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokat és III. fázisú pivotál vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat (Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése: 311 beteget 2 mg-os vagy 4 mg-os ibandronsavval kezelve; A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken: 152 beteget kezeltek 6 mg ibandronsavval).

A mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategória szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat Intravénás ibandronsav kezelés során előforduló mellékhatások**

| Szervrendszeri kategória   | Nagyon gyakori | Gyakori  | Nem gyakori                             | Ritka | Nagyon ritka  | Nem ismert             |
|--|----------------|----------|---|-------|---|------------------------|
| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>  |                | Fertőzés | Cystitis, vaginitis, oralis candidiasis |       |   |                        |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b> |                |          | Jóindulatú bördaganat                   |       |   |                        |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>                                   |                |          | Anaemia, vérvérvétel                    |       |   |                        |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>  |                |          |   |       | Túlérzékenység †, bronchospasmus †, angioedema †, anafilaxiás | Az asthma súlyosbodása |

| Szervrendszeri kategória   | Nagyon gyakori | Gyakori   | Nem gyakori  | Ritka                | Nagyon ritka                                      | Nem ismert |
|--|----------------|---|--|----------------------|---|------------|
|  |                |   |  |                      | reakció/<br>sokk†**                               |            |
| <b>Endokrin betegségek és tünetek</b>                                  |                | Parathyroid betegség  |  |                      |   |            |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>               |                | Hypokalcaemia*<br>*   | Hypophosphataemia  |                      |   |            |
| <b>Pszichiátriai kórképek</b>  |                |   | Alvászavar, szorongás, affekt labilitás  |                      |   |            |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                             |                | Fejfájás, szédülés, dysgeusia (ízérzés zavara)                      | Cerebrovascularis zavar, ideggyök lézió, amnézia, migrén, neuralgia, hypertonia, hyperaesthesia, szájkörüli paraesthesia, parosmia |                      |   |            |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                            |                | Cataracta   |  | Szemgyulladás†<br>** |   |            |
| <b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>      |                |   | Süketség   |                      |   |            |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                 |                | Tawara-szár blokk   | Myocardialis ischaemia, cardiovascularis zavar, palpitáció   |                      |   |            |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b> |                | Pharyngitis   | Tüdőödéma, stridor   |                      |   |            |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                          |                | Hasmenés, hányás, dyspepsia, emésztőrendszeri fájdalom, fogbetegség | Gastroenteritis, gastritis, szájüregi fekélyek, dysphagia, cheilitis   |                      |   |            |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>                          |                |   | Cholelithiasis   |                      |   |            |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>              |                | Bőrbetegség, ecchymosis   | Kiütés, alopecia   |                      | Stevens-Johnson szindróma†, Erythema Multiforme†, |            |



| Szervrendszeri kategória   | Nagyon gyakori | Gyakori   | Nem gyakori   | Ritka   | Nagyon ritka   | Nem ismert |
|--|----------------|---|---|---|--|------------|
|  |                |   |   |   | Dermatitis bullosus †  |            |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |                | Osteoarthritis, izomfájdalom, ízületi fájdalom, ízületi betegség, csontfájdalom |   | Atípusos subtrochanter és diaphysealis femurtörések † | Állkapocs osteonecrosis†**<br>A külső hallójárat osteonecrosis (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)† |            |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |                |   | Vizelet retenció, renális cysta                                 |   |  |            |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>    |                |   | Kismedencei fájdalom,   |   |  |            |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              |                | Láz, influenzaszerű betegség**, perifériás oedema, asthenia, szomjúság          | Hypothermia   |   |  |            |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>                         |                | Gamma-GT emelkedés, kreatinin emelkedés   | Alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódás a vérben, súlycsökkenés |   |  |            |
| <b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>        |                |   | Sérülés, fájdalom az injekció beadásának helyén                 |   |  |            |

\*\* További információt lásd alább

† A forgalomba hozatalt követően azonosították

#### Kiemelt mellékhatások leírása

##### *Hypokalcaemia*

A csökkent renalis kalciumürítés együtt járhat a szérum foszfátszintjének csökkenésével, de ez nem igényel terápiás beavatkozást. A szérum kalciumszintje hypokalcaemiás értékeket is elérhet.

### *Influenzaszerű betegség*

Influenzaszerű tünetek, mint láz, hidegrázás, csont és/vagy izomfájdalom előfordult. A legtöbb esetben nem volt szükség specifikus kezelésre, a tünetek néhány óra vagy nap alatt megszűntek.

### *Állkapocs osteonecrosis*

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs osteonecrosisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalát követően ONJ-esetekről számoltak be.

### *Szemgyulladás*

A szem gyulladásszerű megbetegedéseit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

### *Anafilaxiás reakció/sokk*

Intravénás ibandronsav kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Ez idáig nem fordult elő akut mérgezés ibandronsav infúzióval. Minthogy a nagy dózissal végzett preklinikai toxikológiai vizsgálatokban mind a vese mind a máj célszervnek bizonyult, a vese- és a májfunkciót ellenőrizni kell. A klinikailag jelentős hypocalcaemiát intravénás kalcium-glükonát adással korrigálni kell.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Gyógyszerek csontbetegségek kezelésére, biszfoszfonát, ATC kód: M05BA06.

#### Hatásmechanizmus

Az ibandronsav a specifikusan a csontra ható biszfoszfonát vegyületcsoportba tartozik. A csontokra gyakorolt szelektív hatásuk azon alapul, hogy a biszfoszfonátok nagyfokú affinitást mutatnak a csontot alkotó ásványokhoz. Gátolják az osteoclastok aktivitását, de ennek pontos mechanizmusa még nem ismert.

*In vivo*, az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontleépülést, mely kiváltható a gonád funkciók megszűnésével, retinoidokkal, tumorokkal vagy tumor kivonatokkal. Az endogén csontreszorpció gátlását igazolták a <sup>45</sup>Ca-mal végzett kinetikai vizsgálatokkal és a csontvázba előzőleg beépített radioaktív tetraciklin felszabadulásával.

A farmakológiai hatóanyag dózisoknál jóval nagyobb dózisokban az ibandronsavnak nem volt semmiféle hatása a csont mineralizációra.

A rosszindulatú betegségek által kiváltott csontreszorpcióra jellemző, hogy a reszorpció túlzott mértékű, melyet nem egyenlít ki megfelelő csontképződés. Az ibandronsav szelektíven gátolja az osteoclast aktivitást így csökkenti a csontreszorpciót és ezáltal csökkenti a malignus betegségek csontrendszeri szövődményeit.

#### Klinikai vizsgálatok a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére

A tumor indukálta hypercalcaemia kezelése céljából végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ibandronsav gátló hatása a tumor indukálta osteolysisre, és specifikusan a tumor indukálta hypercalcaemiára a szérumban kalcium csökkentésével és a vizelettel történő kalciumürítés csökkentésével jellemezhető.

Terápiás dózistartományban a következő válaszarányokat és konfidencia intervallumokat észlelték a klinikai vizsgálatokban olyan betegeknek, akiknek az albuminnal korrigált szérumban kalcium alapértéke  $\geq 3,0$  mmol/l volt megfelelő rehidráció után.

| Ibandronsav-adag | Választ adó betegek (%) | 90%-os konfidenciaintervallum |
|------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 2 mg             | 54                      | 44-63                         |
| 4 mg             | 76                      | 62-86                         |
| 6 mg             | 78                      | 64-88                         |

Ezeknél a betegeknek, ezekkel a dózissal a normocalcaemia eléréséhez szükséges median időtartam 4 – 7 nap volt. A visszaesésig eltelt median időtartam (az albuminnal korrigált szérumban kalcium újra  $3,0$  mmol/l fölé emelkedik) 18-26 nap volt.

#### A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

Az emlőtumoros és csontmetasztázisos szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a csont osteolysis gátló hatás dóziszfüggő, amit a csontreszorpció markerei jeleznek, valamint dóziszfüggő a csontrendszeri történésekre kifejtett hatás is.

A csontrendszeri történések gátlását egy randomizált, placebokontrollált, III fázisú vizsgálatban értékelték, melyben emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeket kezeltek 6 mg intravénás ibandronsav infúzióval 96 hétig. Az emlőtumoros betegek, akik csontmetasztázisát radiológiailag igazolták, vagy placebo kezelést kaptak (158 beteg) vagy 6 mg ibandronsavat (154 beteg). Ennek a vizsgálatnak az eredményeit foglaljuk össze az alábbiakban.

#### Primer hatékonysági végpontok

A vizsgálatok primer végpontja a skeletális morbiditási periódus arány (SMPR) volt. Ez összetett végpont, mely a következő csontrendszerrel kapcsolatos történéseket (SRE-k) foglalta magába mint szubkomponenseket:

- csont radioterápia, a fraktúrák/fenyegető fraktúrák kezelésére,
- a fraktúrák műtéti kezelése,
- vertebrális fraktúrák,
- nem vertebrális fraktúrák.

Az SMPR analízist az idő függvényében végezték, és az egy vagy több eseményt, mely egyetlen 12 hetes periódus alatt következett be potenciálisan a betegséggel kapcsolatosnak tekintették. Ezért, ha több esemény következett be egy 12 hetes periódus alatt, azt csak egynek számolták az analízis szempontjából. A vizsgálatból származó adatok alapján a 6 mg intravénás ibandronsav szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint a placebo az SRE-k csökkentésében SMPR-rel mérve ( $p = 0,004$ ). Az SRE-k száma ugyancsak szignifikánsan csökkent 6 mg ibandronsav hatására, és az SRE kockázata 40%-kal csökkent a placebohoz hasonlítva (relatív rizikó 0,6,  $p = 0,003$ ) A hatékonysági

eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

## 2. táblázat Hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

|                                  | A csontrendszeret érintő összes esemény (SRE-k) |                             |           |
|----------------------------------|---|-----------------------------|-----------|
|                                  | Placebo<br>n = 158                              | Ibandronsav 6 mg<br>n = 154 | p-érték   |
| SMPR (per betegév)               | 1,48  | 1,19                        | p = 0,004 |
| Események száma<br>(betegenként) | 3,64  | 2,65                        | p = 0,025 |
| SRE relatív rizikó               | -   | 0,60                        | p = 0,003 |

### Szekunder hatékonysági végpontok

A csontfájdalom pontszámaiban statisztikailag szignifikáns javulás történt az intravénásan adott 6 mg ibandronsav kezelés hatására placebohoz viszonyítva. A fájdalom csökkenése tartósan az alapérték alatt maradt az egész vizsgálat folyamán, és szignifikánsan kevesebb fájdalomcsillapítót fogyasztottak a betegek a placebo kezeléshez hasonlítva. Az életminőségben szignifikánsan kisebb romlás következett be az ibandronsavval kezelt csoportban a placebo csoporthoz hasonlítva. A szekunder hatékonysági eredményeket táblázatosan foglalja össze a 3. táblázat.

## 3. táblázat Szekunder hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

|                         | Placebo<br>n = 158 | Ibandronsav 6 mg<br>n = 154 | p-érték   |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------|
| Csontfájdalom*          | 0,21               | -0,28                       | p < 0,001 |
| Analgetikum fogyasztás* | 0,90               | 0,51                        | p = 0,083 |
| Életminőség*            | -45,4              | -10,3                       | p = 0,004 |

\* Átlagos változás az alapértékhez képest az utolsó értékelésig

Az ibandronsavval kezelt betegeken a csontreszorpció markerei (piridinolin és deoxipiridinolin) jelentős mértékben csökkentek a vizeletben, mely statisztikailag szignifikáns volt a placebo csoporthoz képest.

Egy 130 metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegen végzett vizsgálatban az 1 óra vagy a 15 perc alatt beadott ibandronsav infúzió biztonságosságát hasonlították össze. Nem figyeltek meg különbségeket a veseműködés jellemzőiben. Az ibandronsav általános mellékhatásprofilja a 15 perces infúzió után hasonló volt a hosszabb infúziós idők után észlelt, ismert biztonságossági profilhoz, és nem merültek fel újabb biztonságossági problémák a 15 perces infúzió alkalmazása során.

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akik kreatinin-clearance-e 50 ml/perc alatt volt.

### Gyermekek és serdülők

Az ibandronsav biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ibandronsav 2, 4 és 6 mg-os adagjainak 2 órás időtartamú infúziós beadása után a farmakokinetikai paraméterek dózis arányosak voltak.

### Eloszlás

A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz, vagy ürül a vizeletbe. Emberen a valóságos terminális megoszlási térfogat legalább 90 l és a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40-50%-a. Terápiás koncentrációban a humán plazmában a fehérjekötődés kb. 87%, és így a kiszorítás miatti más gyógyszerekkel való kölcsönhatás nem valószínű.

## Biotranszformáció

Sem állaton, sem emberen nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

## Elimináció

A megfigyelt valószínű felezési idők tartománya széles, és a dózistól, valamint a meghatározási módszer érzékenységtől függ, a valószínű terminális felezési idő általában 10-60 óra. A kezdeti plazmaszintek azonban gyorsan csökkennek, a csúcérték 10%-át 3, ill. 8 órán belül érte el, intravénás, ill. orális adás után. Metasztázisos csontbetegeknél az ibandronsavat intravénásan, 4 hetente egyszer, 48 héten keresztül adagolva szisztémás akkumulációt nem figyeltek meg.

Az ibandronsav összclearance-e alacsony, az átlagos értékek 84-160 ml/perc között vannak. A vese clearance (kb. 60 ml/perc egészséges postmenopausás nőknél) az összclearance 50-60%-áért felelős és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A valószínű össz- és renális clearance közötti különbség felel meg a csont által felvett mennyiségnek.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt. Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

## Farmakokinetika különleges populáción

### *Nem*

Az ibandronsav biológiai hasznosíthatósága és farmakokinetikája nőknél és férfiakon hasonló.

### *Rassz*

Az ibandronsav megoszlásában nem találtak etnikai különbséget ázsiaiak és kaukázusiak között. Nagyon kevés adat van afrikai származású betegeken.

### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Az ibandronsav expozíció különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél összefügg a kreatinin-clearance-szel. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (átlagos becsült kreatinin-clearance = 21,2 ml/perc), a dózis függvényében mért  $AUC_{0-24}$  átlaga 110%-kal emelkedett az egészséges önkéntesekhez hasonlítva. A WP18551 klinikai farmakológiai vizsgálatban egyszeri 6 mg-os adag intravénás beadása után (15 perces infúzió) az  $AUC_{0-24}$  átlaga 14%-kal emelkedett enyhe (átlagos becsült kreatinin-clearance = 68,1 ml/perc) illetve 86%-kal közepes (átlagos becsült kreatinin-clearance = 41,2 ml/perc) vesekárosodás esetén, egészséges önkéntesekhez hasonlítva (átlagos becsült kreatinin-clearance = 120 ml/perc). Az átlagos  $C_{max}$  nem emelkedett enyhe vesekárosodásban, de 12%-kal emelkedett közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance  $\geq 50$  és  $< 80$  ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszeret érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 pont).

### *Májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 pont)*

Nincsenek májkárosodásban szenvedő betegeken nyert ibandronsavra vonatkozó farmakokinetikai adatok. Az ibandronsav eliminációjában a máj szerepe nem jelentős mivel az ibandronsav nem metabolizálódik, hanem vagy kiürül a vesén keresztül, vagy bekerül a csontba. Ezért májkárosodás esetén az adagolást nem kell módosítani. Minthogy az ibandronsav fehérjekötődése kb. 87% terápiás koncentrációknál, nem valószínű, hogy a súlyos májkárosodással együtt járó hypoproteinaemia a szabad plazmakoncentráció klinikailag szignifikáns növekedéséhez vezet.

*Idős betegek (lásd 4.2 pont)*

Egy multivariációs analízisben a kor nem volt független faktor egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter esetében sem. Minthogy a vesefunkció a korral csökken, ez az egyetlen faktor melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás bekezdést).

*Gyermekek és serdülők (lásd 4.2 és 5.1 pont)*

Az ibandronsav alkalmazásáról 18 évesnél fiatalabb betegeknél nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. A többi biszfoszfonáthoz hasonlóan a vese volt a szisztémás toxicitás elsődleges célszerve.

#### Mutagenitás/Karcinogenitás

Nem figyeltek meg karcinogén hatásra utaló jeleket, a genotoxicitási vizsgálatokban az ibandronsav nem mutatott genetikai aktivitást.

#### Reprodukciós toxicitás

Direkt foetalis toxicitást vagy teratogén hatást nem figyeltek meg intravénás ibandronsav kezelés után patkányon és nyúlón. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1 mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban az ibandronsav által kiváltott mellékhatások az ezzel a gyógyszercsoporttal (biszfoszfonátok) várható mellékhatások voltak. Ezek patkányon a következők: kevesebb implantációs hely, a természetes szülési folyamat megzavarása (dystocia), a visceralis változások számának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma), és fogelváltozások az F1 utódokban.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Nátrium-acetát-trihidrát  
Jégecet  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

A lehetséges inkompatibilitásokat elkerülendő az ibandronsav koncentrátum oldatos infúzióhoz csak izotóniás nátrium-klorid oldattal, vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható.

Az ibandronsav koncentrátum oldatos infúzióhoz nem keverhető kalcium tartalmú oldatokkal.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

#### Hígítás után:

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glükóz oldattal történő hígítás után a készítmény kémiai és fizikai stabilitását 25°C-on és 2-8°C közötti hőmérsékleten tárolva 36 órán át őrzi meg.

Mikrobiológiai megfontolásból az oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és ez 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten való tárolásnál 24 óránál nem lehet hosszabb idő, kivéve, ha a hígított oldatot ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között készítették.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A hígított gyógyszer tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

6 ml, (I-es típusú) üvegből készült injekciós üveg, etilén-tetrafluoretilén gumi dugóval, alumínium kupakkal és levendula színű lepattintható fedéllel. 1 injekciós üveg 2 ml koncentrátummal dobozonként.

6 ml, (I-es típusú) üvegből készült injekciós üveg, etilén-tetrafluoretilén gumi dugóval, alumínium kupakkal és rózsaszínű lepattintható fedéllel. 1, 5 vagy 10 injekciós üveg 6 ml koncentrátummal dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/798/001  
EU/1/12/798/002  
EU/1/12/798/003  
EU/1/12/798/004

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának: 2012. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

3 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) 3 ml oldatban előretöltött fecskendőnként. Az oldat milliliterenként 1 mg ibandronsavat tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csontritkulásának kezelésére (lásd 5.1 pont). Az Ibandronic Acid Accord igazoltan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ibandronsavval kezelt betegeknek oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

#### Adagolás

Az ibandronsav javasolt adagja három havonta 3 mg intravénás injekcióban, 15 - 30 másodperc alatt beadva.

A betegeknek kalcium és D-vitamin pótlást kell kapniuk (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ha egy adag kimaradt, az injekciót be kell adni amint lehetséges. Ezután a következő injekciós kezelést az utolsó beadott injekciótól számított 3 hónap múlva kell alkalmazni.

A biszfoszfonát-kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél az ibandronsav előnyeinek és potenciális kockázatainak alapján rendszeres időközönként újra kell értékelni, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Az ibandronsav injekció alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a szérumkreatinin-szint 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) fölött van, vagy akiknél a kreatinin clearance értéke (mért vagy becsült) 30 ml/min alatt van, mivel ilyen betegek esetében kevés klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepes vesekárosodás esetén, ha a szérumkreatinin-szint 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) vagy alacsonyabb, vagy ha a kreatinin clearance értéke (mért vagy becsült) 30 ml/min vagy ennél magasabb.



*Májkárosodásban szenvedő betegek*

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Időskorú betegcsoport (65 év felett)*

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

Az ibandronsavnak 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása, és az ibandronsavat ebben a populációban nem vizsgálták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra 15-30 másodperc alatt beadva, minden harmadik hónapban.

Kizárólag intravénásan alkalmazható (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypocalcaemia

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Alkalmazási hibák

Vigyázni kell, hogy az ibandronsav injekció beadása ne intraarteriálisan, vagy paravénásan történjen, mert ez szövetkárosodást okozhat.

Hypocalcaemia

A többi intravénás biszfoszfonáthoz hasonlóan az ibandronsav is átmenetileg csökkentheti a szérumkalcium értékeket.

Mielőtt elkezdik az ibandronsav injekciós terápiát, a fennálló hypocalcaemiát meg kell szüntetni. Az egyéb csont- és ásványianyagcsere-zavart is hatásosan kezelni kell az ibandronsav injekciós kezelés megkezdése előtt.

Minden betegnek megfelelő kalcium-és D-vitamin pótlásban kell részesülnie.

Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

Az ibandronsav intravénás injekció beadásakor a megfelelő orvosi és technikai feltételeknek rendelkezésre kell állniuk. Ha anafilaxiás vagy más súlyos túlérzékenységi/allergiás reakció jelentkezik, azonnal abba kell hagyni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Vesekárosodás

Azokat a betegeket, akik más betegségben is szenvednek vagy olyan gyógyszert szednek, melyek a vesére káros hatást fejthetnek ki, a helyes orvosi gyakorlatnak megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés folyamán.

A kevés klinikai tapasztalat miatt az ibandronsav injekció alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek szérumkreatinin-szintje 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) fölött, vagy kreatinin clearance-e 30 ml/min alatt van (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Szívelégtelenség veszélye esetén a túlzott hidrálást kerülni kell.

## Állkapocs osteonecrosis

Onkológiai indikációkban ibandronsavat kapó betegeknél nagyon ritkán az állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) számoltak be a forgalomba hozatal követően (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését halasztani kell azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben.

A kísérő kockázati tényezőkkel bíró betegeknél az ibandronsav-kezelés előtt fogászati vizsgálat és megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat felmérés javasolt.

Az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni az ONJ-kialakulás egyéni kockázatának meghatározásánál:

- A gyógyszer csontreszorpciót gátló erőssége (a nagyon erős vegyületek esetében nagyobb a kockázat), az alkalmazás módja (a parenterális alkalmazás esetében nagyobb a kockázat) és a csontreszorpció-kezelés kumulatív dózisa
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a nyak és fej sugárterápiája
- Rossz szájhygiéna, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a ibandronsav-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat óvatos mérlegelés után kell elvégezni, és kerülni kell a ibandronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknél a kezelési tervét, akiknél állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A ibandronsav-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot nem rendeződik, és ahol lehetséges, a fokozott kockázati tényezők nem csökkennek.

## A külső hallójárat osteonecrosis

Biszfoszfónátok alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia, és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfónátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

## A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfónát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfónáttal kezelt

betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak.

Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e.

Ismert hatású segédanyagok

Az ibandronsav injekció lényegében nátriummentes.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Metabolikus kölcsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Az ibandronsav csak postmenopausás nőknél alkalmazható és fogamzóképes nők nem szedhetik. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az ibandronsav tekintetében. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Az ibandronsav nem adható terhesség esetén.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat mutattak ki az anyatejben intravénás adagolás után. Az ibandronsav nem adható szoptatás esetén.

##### Termékenység

Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján az ibandronsav várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### Biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb jelentett mellékhatások a következők: anafilaxiás reakció/sokk, a femur atípusos törései, állkapocs osteonecrosis, emésztőrendszeri irritáció, szemgyulladás, (lásd „Kiemelt mellékhatások leírása” részt és a 4.4 pontot).

Leggyakrabban jelentett mellékhatások az arthralgia és az influenzaszerű tünetek voltak. Ezek a tünetek általában az első adag bevételekor jelentkeznek, rövid ideig tartanak, enyhe vagy közepes fokúak és a kezelés folytatásakor legtöbbször beavatkozás nélkül megszűnnek (lásd „Influenzaszerű betegség” bekezdést).

#### Mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ismert mellékhatások teljes listája az 1. táblázatban látható. A naponta szájon át adott 2,5 mg-os ibandronsav-kezelés biztonságosságát 1251 betegen vizsgálták, 4 placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban. Az ebben résztvevő betegek nagy többsége a 3 éves csonttörési pivotális vizsgálatból származott (MF4411).

Az osteoporosisban szenvedő, postmenopausás nőknél végzett kétéves pivotális vizsgálatban (BM 16550) a három havonta intravénásan alkalmazott ibandronsav 3 mg injekció, és a naponta orálisan adagolt ibandronsav 2,5 mg tablettát összehasonlítva a biztonságossága hasonlóan bizonyult. A mellékhatást észlelő betegek összehasonított aránya 26,0% illetve 28,6% volt az ibandronsav 3 mg injekcióval 3 havonta kezelt csoportban egy éves illetve két éves kezelés után. A legtöbb esetben mellékhatás miatt nem volt szükség a kezelés abbahagyására.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerültek feltüntetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Postmenopausás, ibandronsav 3 mg injekcióval 3 havonta vagy ibandronsav 2,5 mg tablettával naponta kezelt betegeknél előforduló gyógyszer mellékhatások a BM16550 és MF 4411 III fázisú vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően

| <b>Szervrendszeri kategória</b>                    | <b>Gyakori</b>  | <b>Nem gyakori</b>           | <b>Ritka</b>                               | <b>Nagyon ritka</b>  |
|--|---|------------------------------|--|--|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek               |   | Asthma súlyosbodása          | Túlérzékenységi reakciók                   | Anafilaxiás reakció/sokk*†   |
| Anyagcsere- és táplálkozási zavarok                |   | hypocalcaemia†               |  |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                | Fejfájás  |                              |  |  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek               |   |                              | Szemgyulladás*†                            |  |
| Érbetegségek és tünetek                            |   | Phlebitis / thrombophlebitis |  |  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek             | Gastritis, Dyspepsia, Hasmenés, Hasi fájdalom, Hányinger, Székrekedés |                              |  |  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Kiütés  |                              | Angiooedema, Arcduzzadás/oedema, Urticaria | Stevens-Johnson szindróma†, Erythema Multiforme†, Dermatitis bullosus† |

| Szervrendszeri kategória   | Gyakori  | Nem gyakori                             | Ritka   | Nagyon ritka   |
|--|--|---|---|--|
| A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Arthralgia, Myalgia, Mozgásszervi fájdalom, Hátfájás | Csontfájdalom                           | Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések† | Állkapocs osteonecrosis* †<br>A külső hallójárat osteonecrosis (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)† |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók             | Influenza-szerű tünetek*, Fáradtság                  | Beadást követő helyi reakciók, Asthenia |   |  |

\*További információt lásd alább

† A forgalomba hozatalt köveően azonosították

### Kiemelt mellékhatások leírása

#### *Influenzaszerű betegség*

Az influenza-szerű betegség olyan eseményeket foglal magába, melyeket akut fázisú reakcióként, vagy tünetként jelentettek, így pl. myalgia, arthralgia, láz, borzongás, fáradtság, hányinger, étvágytalanság, és csontfájdalom

#### *Állkapocs osteonecrosis*

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs osteonecrosisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalát követően ONJ-esetekről számoltak be.

#### *Szemgyulladás*

A szem gyulladással megbetegedéseit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

#### *Anafilaxiás reakció/sokk*

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

### **Feltételezett mellékhatások bejelentése**

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelezzék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az ibandronsav injekció túlادagolásának kezelésére vonatkozóan különösebb információ nem áll rendelkezésre.

A gyógyszer-csoport tulajdonságainak ismeretében az intravénás túlادagolás hypocalcaemiát, hypophosphataemiát és hypomagnesaemiát okozhat. A klinikailag jelentős kalcium-, foszfát- és magnéziumszint csökkenést korrigálni kell intravénásan adott kalcium-glükonáttal, kálium- vagy nátrium-foszfáttal és magnézium-szulfáttal.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csonbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA06

#### *Hatásmechanizmus*

Az ibandronsav nagyon hatásos, a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok közé tartozó biszfoszfonát, szelektíven hat a csontszövetre és specifikusan gátolja az osteoclast aktivitást anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a csontképződést. Nem befolyásolja az osteoclast felépülést. Az ibandronsav progresszíven növeli a csonttömeget, és csökkenti a törések incidenciáját azáltal, hogy a menopausa előtti szintre csökkenti a fokozott csontturnover-t postmenopausás nőknél.

#### *Farmakodinámiás hatások*

Az ibandronsav farmakodinamikai hatása abban áll, hogy csökkenti a csontreszorpciót. In vivo az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontlebonlást, melyet a gonadális működés megszűnése, a retinoidok, tumorok vagy tumor kivonatok okoznak. Fialtal (gyorsan növekvő) patkányokon az endogén csontreszorpció szintén gátlódik, ami megnövekedett normális csonttömeget eredményez a kezeletlen állatokhoz hasonlítva.

Állatkísérletek igazolják, hogy az ibandronsav rendkívül hatásosan gátolja az osteoclast aktivitást. Növekedésben lévő patkányokon nem igazoltak kóros mineralizációt még az osteoporosis kezeléséhez szükséges dózis 5000-szeresénél nagyobb adagok alkalmazásával sem.

A tartós napi vagy intermittáló (hosszú, gyógyszermentes intervallumokkal) adagolás eredményeként végzett tartós kezelés hatására patkányokban, kutyákban és majmokban normális minőségű csontszövet képződött, és a csont mechanikai ereje ugyanolyan, vagy fokozott volt még toxikus dózistartományban lévő adagokkal is. Mind a naponta, mind az intermittálva, 9-10 hetes gyógyszeresünettel adagolt ibandronsav-kezelés hatásosságát igazolták embereken, egy olyan klinikai vizsgálatban (MF 4411), melyben az ibandronsav csonttörések megelőzésében kifejtett hatásosságát mutatták ki.

Állatkísérletekben az ibandronsav olyan biokémiai változásokat idézett elő, melyek a csontreszorpció dóziszfüggő gátlására utalnak, beleértve a csont-kollagén lebomlásának vizeletben megjelenő biokémiai markereinek csökkenését is (pl. deoxipiridinolin és az I típusú kollagén keresztkötéses N-telopeptidjei (NTX)).

Postmenopausás nők esetében mind a naponta, mind az intermittálva (negyedévente 9–10 hetes gyógyszeresünettel), orálisan, illetve intravénásan adott ibandronsav adagok olyan biokémiai változásokat okoztak, melyek a csontreszorpció dóziszfüggő gátlására utaltak.

Az ibandronsav intravénás injekció a kezelés megkezdése után 3–7 napon belül csökkentette az I-es típusú kollagén alfa lánc C-telopeptidjének (CTX) szérumszintjét és 3 hónapon belül csökkentette az oszteokalcinszintet is.

A kezelés megszakítása után a csontreszorpció a terápia előtti fokozott, a postmenopausás osteoporosisra jellemző kóros szintre tér vissza.

Postmenopausás nőket két és három évig kezeltek naponta 2,5 mg orális ibandronsavval vagy 3 havonta intermittálva 1 mg intravénás adagokkal. A kezelés után végzett csont biopsziák szövettani analízise azt mutatta, hogy a csont minősége normális volt és nem mutatott a mineralizáció elégtelenségére utaló jeleket. Az ibandronsav 3 mg injekcióval történt két éves kezelés után is a vártak megfelelően csökkent a csontturnover mértéke, a csontok minősége is normális volt és mineralizációs zavar sem volt tapasztalható.

### *Klinikai hatásosság*

A csonttrikulázós törések által fokozottan veszélyeztetett nők felismeréséhez figyelembe kell venni a független kockázati tényezőket, mint pl. az alacsony BMD-érték, életkor, korábbi törések, a családi anamnézisben előforduló törések, a magas csont-turnover, az alacsony testtömeg-index.

### 3 havonta adott ibandronsav 3 mg injekció

#### *A csont ásványianyag-sűrűsége (Bone mineral density, BMD)*

Az ibandronsav 3 mg intravénás injekció 3 havonta alkalmazva legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint a naponta adagolt ibandronsav 2,5 mg tabletta, egy kétéves időtartamú, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, "nem rosszabb, mint" típusú vizsgálatban (non-inferiority study) (BM 16550), melyet osteoporosisban szenvedő (lumbális gerinc BMD T-pontszám kiindulási érték -2,5 SD alatt) postmenopausás nőknél (1386, 55 – 80 éves nő) végeztek. Ezt igazolta mind az egy éves kezelés után végzett első, mind a második év végén elvégzett megerősítő analízis (2. táblázat).

A BM 16550-es számú vizsgálat egy éves adatainak elsődleges értékelése és a második év végén végzett megerősítő értékelése azt igazolta, hogy 3 mg ibandronsav 3 havonta, injekció formájában történő beadása nem kevésbé hatásos, mint 2,5 mg orálisan adagolva, a lumbális gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter BMD átlagos növekedésének vonatkozásában (2. táblázat).

2. táblázat: A BMD-érték átlagos relatív változása a kiindulási értékhez képest a lumbális gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter vonatkozásában egy éves kezelés (elsődleges analízis) és két éves kezelés után (protokoll szerinti populáció) a BM 16550-es vizsgálatban.

|   | A BM 16550-es vizsgálatból származó egy éves adatok |   | A BM 16550-es vizsgálatból származó két éves adatok |   |
|---|---|---|---|---|
| Átlagos relatív változások a kiindulási értékhez képest% [95% CI] | Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=377)                  | Ibandronsav 3 mg injekció 3 havonta (N=365) | Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=334)                  | Ibandronsav 3 mg injekció 3 havonta (N=334) |
| Lumbális gerinc L2-L4 BMD   | 3,8 [3,4; 4,2]                                      | 4,8 [4,5; 5,2]                              | 4,8 [4,3; 5,4]                                      | 6,3 [5,7; 6,8]                              |
| Teljes csípő BMD  | 1,8 [1,5; 2,1]                                      | 2,4 [2,0; 2,7]                              | 2,2 [1,8; 2,6]                                      | 3,1 [2,6; 3,6]                              |
| Combnyak BMD  | 1,6 [1,2; 2,0]                                      | 2,3 [1,9; 2,7]                              | 2,2 [1,8; 2,7]                                      | 2,8 [2,3; 3,3]                              |
| Trochanter BMD  | 3,0 [2,6; 3,4]                                      | 3,8 [3,2; 4,4]                              | 3,5 [3,0; 4,0]                                      | 4,9 [4,1; 5,7]                              |

Továbbá, a 3 havonta adott ibandronsav 3 mg injekció, jobbnak bizonyult a naponta adagolt ibandronsav 2,5 mg tablettánál a lumbális gerinc BMD növekedésének tekintetében egy prospektíven tervezett analízisben, az egy éves ( $p < 0,001$ ) és két éves adatok alapján ( $p < 0,001$ ).

A 3 havonta 3 mg injekcióval kezelt betegek 92,1%-ánál a lumbális gerinc BMD növekedett, vagy nem változott 1 éves kezelés után, vagyis reagáltak a kezelésre, míg a 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek esetében ez az arány 84,9% volt ( $p = 0,002$ ). Két éves kezelés után a 3 mg-os injekcióval kezelt betegek 92,8%-a, míg a 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek 84,7%-a esetében növekedett vagy maradt változatlan a lumbális gerinc BMD ( $p = 0,001$ ).

A teljes csípő BMD-t illetően a 3 havonta 3 mg-os injekcióval kezelt betegek 82,3%-a, míg a naponta 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek 75,1%-a reagált a kezelésre egy év után ( $p = 0,02$ ). Két éves kezelés után a 3 mg-os injekcióban kapó betegek 85,6%-a és a 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek 77,0%-a esetében növekedett, vagy maradt változatlan a teljes csípő BMD ( $p = 0,004$ ).

Azon betegek aránya, akik esetében egy éves kezelés után a lumbális gerinc és a teljes csípő BMD egyaránt növekedett, vagy változatlan maradt, 76,2% volt a 3 havonta 3 mg-os injekcióval kezelt csoportban, míg 67,2% volt a naponta 2,5 mg-os tablettával kezelt csoportban ( $p = 0,007$ ). Két éves

kezelés után a betegek 80,1%-a, illetve 68,8%-a felelt meg ennek a kritériumnak a 3 havonta 3 mg-os injekcióval, illetve a naponta 2,5 mg-os tablettával kezelt csoportban ( $p=0,001$ ).

#### A csontturnover biokémiai markerei

A szérumban CTX-szint klinikailag jelentős csökkenését figyelték meg minden mérési időpontban. A 12. hónapban a medián relatív változás a kiindulási értékhez képest  $-58,6\%$  volt a 3 havonta alkalmazott 3 mg-os intravénás injekció, és  $-62,6\%$  volt a naponta 2,5 mg-os orális adagolás esetén. Továbbá, a kezelésre reagáló betegek (a kiindulási értékhez képest  $\geq 50\%$ -os csökkenést elérők) aránya a 3 havonta 3 mg-os injekcióval kezelt betegek esetében  $64,8\%$ , míg a 2,5 mg-os tablettával naponta kezelt betegek esetében  $64,9\%$  volt. A szérumban CTX csökkenés fennmaradt a 2 év folyamán és a betegek több mint fele reagált a kezelésre mindkét kezelési csoportban.

A BM 16550-es vizsgálat alapján a 3 havonta alkalmazott ibandronsav 3 mg intravénás injekció várhatóan legalább olyan hatásos a törések megelőzésében, mint a naponta adott ibandronsav 2,5 mg tablettája.

#### Ibandronsav 2,5 mg tablettája naponta

Az első 3 éves randomizált, kettős-vak placebo-kontrollos törésvizsgálatban (MF 4411) statisztikailag szignifikáns és orvosi szempontból jelentős csökkenést figyeltek meg az új, röntgen-morfometriával kimutatott és klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciájában (3. táblázat). Ebben a vizsgálatban naponta egyszer adták orálisan 2,5 mg-ot, és kísérleti céllal intermittálva 20 mg-ot. Az ibandronsav tablettát 60 perccel a napi első étkezés vagy ital fogyasztás előtt (adagolás utáni éhezési periódus) kellett bevenni. A vizsgálatba olyan 55 - 80 éves nőket vontak be, akik már legalább 5 éve postmenopausában voltak, és akiknek a lumbális gerincre vonatkozó BMD-je legalább egy csigolya esetében [L1-L4]  $-2\text{ SD} - -5\text{SD}$ -vel a menopausa előtti átlag alatt volt (T-pontszám), és akiknek már korábban egy-négy csigolyatörése volt. Minden beteg 500 mg kalciumot és 400 NE D-vitamint kapott naponta. A hatásosságot 2928 betegen értékelték. A naponta adott 2,5 mg ibandronsav statisztikailag szignifikánsan és orvosi szempontból jelentősen csökkentette az új csigolyatörések incidenciáját. Ez a kezelési séma  $62\%$ -kal csökkentette ( $p=0,0001$ ) az új, röntgenvizsgálattal kimutatott csigolyatörések előfordulását a vizsgálat három éve alatt. A relatív kockázat  $61\%$ -kal csökkent 2 év után ( $p=0,0006$ ). Nem érték el statisztikailag szignifikáns különbséget 1 éves kezelés után ( $p=0,056$ ). A törésmegelőző hatás a vizsgálat egész időtartama alatt fennállt. Az idő előrehaladtával a hatás erőssége nem csökkent.

A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája is szignifikánsan,  $49\%$ -kal csökkent 3 éves kezelés után ( $p=0,011$ ). A csigolyatörésekre kifejtett erőteljes hatást igazolta továbbá az is, hogy statisztikailag szignifikánsan kisebb volt a testmagasság-csökkenés a placebohoz hasonlítva ( $p<0,0001$ ).

3. táblázat: A 3 éves MF 4411 törésvizsgálat eredményei (% , 95% CI)

|  | Placebo<br>(N=974)    | Ibandronsav 2,5 mg naponta<br>(N=977) |
|--|-----------------------|---------------------------------------|
| Relatív kockázatcsökkenés<br>Új, morfometriával mért<br>csigolyatörések                    |                       | 62% (40,9; 75,1)                      |
| Új, morfometriával mért<br>csigolyatörések incidenciája                                    | 9,56% (7,5; 11,7)     | 4,68% (3,2; 6,2)                      |
| A klinikailag nyilvánvaló<br>csigolyatörések relatív<br>kockázatcsökkenése                 |                       | 49%<br>(14,03; 69,49)                 |
| A klinikailag nyilvánvaló<br>csigolyatörések incidenciája                                  | 5,33%<br>(3,73; 6,92) | 2,75%<br>(1,61; 3,89)                 |
| Lumbális gerinc BMD – átlagos<br>változása a kiindulási értékhez<br>viszonyítva a 3. évben | 1,26% (0,8; 1,7)      | 6,54% (6,1; 7,0)                      |



|   |                        |                     |
|---|------------------------|---------------------|
| Teljes csípő BMD – átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben | -0,69%<br>(-1,0; -0,4) | 3,36%<br>(3,0; 3,7) |
|---|------------------------|---------------------|

Az ibandronsav-kezelés hatását a továbbiakban olyan betegek alcsoportján értékelték, akiknél a lumbális gerinc BMD T-pontszáma -2,5 alatt volt a kiinduláskor (4. táblázat). A csigolyatörés kockázatának csökkenése az össz populáción észleltekhöz nagyon hasonló volt.

4. táblázat: A 3 éves törésvizsgálat (MF 4411) eredményei (% , 95% CI), melyet olyan betegeken végeztek, akiknek a kiindulási lumbális gerinc BMD T-pontszáma -2,5 alatt volt

|  | Placebo<br>(N=587)   | Ibandronsav 2,5 mg naponta<br>(N=575) |
|--|----------------------|---------------------------------------|
| Relatív kockázatcsökkenés Új, morfometriával mért csigolyatörések                    |                      | 59% (34,5; 74,3)                      |
| Új, morfometriával mért csigolyatörések incidenciája                                 | 12,54% (9,53; 15,55) | 5,36% (3,31; 7,41)                    |
| A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések relatív kockázatcsökkenése                 |                      | 50% (9,49; 71,91)                     |
| A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája                               | 6,97% (4,67; 9,27)   | 3,57% (1,89; 5,24)                    |
| Lumbális gerinc BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben | 1,13% (0,6; 1,7)     | 7,01% (6,5; 7,6)                      |
| Teljes csípő BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben    | -0,70% (-1,1; -0,2)  | 3,59% (3,1; 4,1)                      |

Az MF 4411 vizsgálat teljes betegpopulációjában a csigolyákon kívüli egyéb törésekre vonatkozóan csökkenés nem volt megfigyelhető, azonban az ibandronsav naponta történő adagolás mellett hatékonynak bizonyult azoknál a betegeknél, akiknél a törések kockázata magas volt (combnyak BMD T-pontszám < -3,0), mivel ebben az alcsoportban a csigolyákon kívüli egyéb törések kockázatát 69%-kal csökkentette.

Az ibandronsav 2,5 mg tablettával naponta történő orális kezelés fokozatosan növelte a BMD-t a csigolyákban és a csontváz egyéb, gerincen kívüli részeiben.

A három éves lumbális gerinc BMD növekedés a placebohoz hasonlítva 5,3% volt, míg a kiindulási értékhez hasonlítva 6,5% volt. A csípő esetében a növekedés a kiindulási értékhez képest 2,8% volt a combnyak, 3,4% a teljes csípő és 5,5% a trochanter tekintetében.

A csontturnover biokémiai markerei (pl. a vizelet CTX és szérum oszteokalcin) a menopausa előtti szintre jellemző gátlás várt sémáját mutatták, 3-6 hónap alatt maximális gátlást értek el napi 2,5 mg ibandronsav adásával.

A csontreszorpció biokémiai markereinek klinikailag jelentős, 50%-os csökkenését figyelték meg már egy hónappal az ibandronsav 2,5 mg kezelés megkezdése után.

*Gyermekek és serdülők* (lásd 4.2 és 5.2 pont)

Az ibandronsav biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ibandronsav csontra kifejtett primer farmakológiai hatásai nincsenek közvetlen kapcsolatban az aktuális plazmakoncentrációval, amint ezt különböző állatkísérletekben és emberen is igazolták.

Az ibandronsav plazmakoncentrációja dózisfüggően emelkedik 0,5 mg – 6 mg intravénás alkalmazása után.

#### *Felszívódás*

Nem értelmezhető.

#### *Eloszlás*

A keringésbe kerülés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csonthoz, vagy kiválasztódik a vizeletbe. Emberen a látszólagos végső megoszlási térfogat legalább 90 l, és a csontot elérő mennyiség a keringő adag kb. 40–50%-a. A humán plazmában a fehérjekötődés kb. 85–87% (*in vitro* meghatározva, terápiás ibandronsav koncentrációknál), így kicsi a lehetősége a más gyógyszerrel történő kiszorítási kölcsönhatásnak.

#### *Biotranszformáció*

Sem állaton, sem emberen nem bizonyított, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

#### *Elimináció*

Az ibandronsav a keringésből a csontokba szívódik fel (a becslések szerint 40–50% postmenopausás nők esetében), a maradék változatlan formában a vesén keresztül ürül.

A megfigyelt látszólagos felezési idő tartománya széles, a látszólagos terminális felezési idő általában 10–72 óra közé esik. Minthogy a számított értékek nagymértékben függenek a vizsgálat időtartamától, az alkalmazott adagtól és az elemző módszer érzékenységtől, a valódi terminális felezési idő valószínűleg jóval hosszabb, a többi biszfoszfonáthoz hasonlóan. A korai plazmaszintek gyorsan csökkennek, és 3 illetve 8 órán belül elérik a csúcérték 10% -át intravénás illetve orális adás után.

Az ibandronsav összclearance-e alacsony, az átlagos értékek 84–160 ml/min közé esnek. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőknél), az összclearance kb. 50–60% -áért felelős, és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A különbség, a látszólagos össz és a vese clearance között, a csontok által történt felvételt tükrözi.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt (lásd 4.5 pont). Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

#### Farmakokinetika különleges klinikai esetekben

##### *Nem*

Az ibandronsav farmakokinetikája hasonló nőknél és férfiakon.

##### *Rassz*

Semmiféle klinikailag fontos, etnikumok közötti különbséget nem figyeltek meg ázsiaiak és kaukázusiak között az ibandronsav jellemzőiben. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre afrikai származású betegeken.

##### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Az ibandronsav vese clearance-e különböző fokozatú vesekárosodásban szenvedő betegeken lineáris összefüggésben van a kreatinin clearance-szel (CL<sub>Cr</sub>).

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (CL<sub>Cr</sub> egyenlő vagy nagyobb, mint 30 ml/min).

Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeken (CLcr kisebb mint 30 ml/min), akik naponta kaptak orálisan 10 mg ibandronsavat 21 napig, 2–3-szor magasabb volt a plazmakoncentráció, mint a normális vesefunkciójú betegeken, az ibandronsav összclearance-e 44 ml/min volt. 0,5 mg intravénás ibandronsav adása után az össz, a vese és nem vese clearance 67%-kal, 77%-kal és 50%-kal csökkent súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken, de az expozíció növekedésével nem csökkent a tolerabilitás. Az elégtelen klinikai tapasztalat miatt az ibandronsav adása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az ibandronsav farmakokinetikáját csak kis számú, végstádiumban lévő, hemodialízissel kezelt vesebeteg vizsgálták, ezért az ibandronsav farmakokinetikája olyan betegeken, akiket nem hemodialízissel kezeltek, nem ismert. Minthogy kevés adat áll rendelkezésre, az ibandronsav nem adható minden végstádiumban lévő vesebetegnek.

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 pont)*

Májkárosodásban szenvedő betegeken nyert ibandronsav farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. A máj nem játszik fontos szerepet az ibandronsav kiválasztásában, ugyanis a vérben lévő mennyiség nem metabolizálódik, hanem kiválasztódik a vesén keresztül, vagy felszívódik a csontokba. A májkárosodott betegeken ezért nincs szükség dózismódosításra.

#### *Idős betegek (lásd 4.2 pont)*

Egy multivariációs analízisben a kor nem bizonyult független tényezőnek egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter szempontjából sem. Minthogy a kor előrehaladtával a vese működése csökken, a vesefunkció az egyetlen tényező, melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás pontot).

#### *Gyermekek és serdülők (lásd 4.2 és 5.1 pont)*

Nincsenek rendelkezésre álló adatok az ibandronsav alkalmazásával kapcsolatosan a 18 évesnél fiatalabb betegekre vonatkozóan.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Toxikus hatásokat, pl. vesekárosodás jeleit figyelték meg kutyákon, de csak a maximális humán dózist meghaladó mértékben adva, ezért ennek csekély a jelentősége az ibandronsav klinikai alkalmazását tekintve.

#### Mutagenitás/Karcinogenitás

Karcinogén hatást nem figyeltek meg. A genotoxicitást vizsgáló tesztek nem igazoltak genotoxikus hatást az ibandronsavval kapcsolatosan.

#### Reproduktív toxicitás

Specifikus vizsgálatokat a 3 hónaponkénti alkalmazással kapcsolatosan nem végeztek. Azokban a vizsgálatokban, ahol az ibandronsavat naponta intravénásan adagolták, nem figyeltek meg direkt magzati toxikus vagy teratogén hatást patkányon és nyúlra. A testsúlynövekedés mértéke csökkent az F<sub>1</sub> utódokon patkányon. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. Az ibandronsav egyéb mellékhatásai a reproduktív toxicitási vizsgálatokban patkányon ugyanazok voltak, melyeket a biszfoszfonátokkal, mint gyógyszer-csoporttal figyeltek meg. Ezek a következők: beágyazódási helyek csökkent száma, a természetes szülési folyamat zavara (dystocia), a viscerális elváltozások gyakoriságának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

## **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Tömény ecetsav  
Nátrium-acetát-trihidrát  
Injekcióhoz való víz

## **6.2 Inkompatibilitások**

Az ibandronsav oldatos injekció nem keverhető kalcium tartalmú oldatokkal, vagy más intravénás alkalmazásra való gyógyszerrel.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A színtelen üvegből készült, szürke gumidugattyúval és a csúcsot védő kupakkal ellátott előretöltött fecskendő 3 ml oldatos injekciót tartalmaz.  
Egy csomagolásban 1 db előretöltött fecskendő és 1 db injekciós tű vagy 4 db előretöltött fecskendő és 4 db injekciós tű található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ha a gyógyszert egy már bekötött intravénás infúziós szerelékbe adják be, az infúziós oldat csak izotóniás sóoldat, vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldat lehet. Ez vonatkozik azokra az oldatokra is, melyeket a pillangótű és más eszközök öblítésére használnak.

A fel nem használt oldatos injekció, a fecskendő és az injekciós tű megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A gyógyszerek környezetbe történő kibocsátását minimalizálni kell.

A következő utasításokat szigorúan be kell tartani a fecskendők/szűrő eszközök használatát és megsemmisítését illetően:

- A tűket és fecskendőket soha nem szabad újra felhasználni.
- Helyezzen minden használt tűt és fecskendőt egy szűrőbiztos gyűjtődobozba (olyan hulladékátroló tartály, amely ellenáll a szűrőnek).
- Ezt a dobozt gyermekektől elzárva kell tartani.
- A szűrőbiztos gyűjtődobozt nem szabad a háztartási szemétkébe dobni.
- A gyűjtődoboz megsemmisítését a helyi előírásoknak megfelelően vagy az egészségügyi szakember javaslata alapján kell elvégezni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának: 2012. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Ibandronic Acid Accord 2 mg és 6 mg koncentrátum oldatos injekcióhoz (daganatos betegségek kezelésére javallott):

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció (csonttritkulás kezelésére javallott): Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély **jogosultjának biztosítania kell, hogy a betegeknek szóló emlékeztető kártya az állkapocs osteonecrosisról bevezetésre kerüljön.**

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
ibandronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-klorid, nátrium-acetát-trihidrát, jégecet és injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 injekciós üveg (2 mg/2 ml)

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra, hígítás után infúzióhoz.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

A hígítás utáni felhasználhatósági időtartamot lásd a betegtájékoztatóban.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/798/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[Braille-írás feltüntetése alól felmentve.]

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Ibandronic Acid Accord 2 mg steril koncentrátum  
ibandronsav  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

2 mg/2 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
ibandronsav

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-acetát-trihidrát, jégecet és injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 injekciós üveg (6 mg/6 ml)  
5 injekciós üveg (6 mg/6 ml)  
10 injekciós üveg (6 mg/6 ml)

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra, hígítás után infúzióhoz.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
A hígítás utáni felhasználhatósági időtartamot lásd a betegtájékoztatóban.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/798/002  
EU/1/12/798/003  
EU/1/12/798/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[Braille-írás feltüntetése alól felmentve]

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Ibandronic Acid Accord 6 mg steril koncentrátum  
ibandronsav  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

6 mg/6 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
ibandronsav

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) 3 ml oldatban előretöltött fecskendőnként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Nátrium-klorid, tömény ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, injekcióhoz való víz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció  
1 előretöltött fecskendő + 1 injekciós tű  
4 előretöltött fecskendő + 4 injekciós tű

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Csak intravénás alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN



**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/798/005 1 előretöltött fecskendő  
EU/1/12/798/006 4 előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[Braille-írás feltüntetése alól felmentve]

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekció  
ibandronsav  
Csak iv. alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ibandronsav

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Ibandronic Acid Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ibandronic Acid Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ibandronic Acid Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ibandronic Acid Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Ibandronic Acid Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Ibandronic Acid Accord hatóanyaga az ibandronsav. Ez a biszfosfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Az Ibandronic Acid Accord-ot felnőtteknél alkalmazzák, és akkor írják fel, ha Ön mellrákban szenved, ami átterjedt a csontjaira (ún. csontáttétek).

- Segít megelőzni a csonttöréseket.
- Segít megelőzni az egyéb csontbetegségeket, amelyek műtéteket vagy sugárkezelést igényelnek.

Az Ibandronic Acid Accord-ot akkor is felírhatják Önnek, ha egy daganat következtében emelkedett a kalciumszint a vérében.

Az Ibandronic Acid Accord hatására csökken a csontok kalciumvesztése. Ez segít megállítani a csontok gyengülését.

#### **2. Tudnivalók az Ibandronic Acid Accord alkalmazása előtt**

##### **Nem kaphat Ibandronic Acid Accord-ot:**

- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg alacsony, vagy bármikor alacsony volt a kalciumszint a vérében.

Nem kaphatja ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével mielőtt megkapná az Ibandronic Acid Accord-ot.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs osteonecrosisának (az állkapocscsont

károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be daganatos megbetegedésekkel összefüggő állapotok miatt ibandronsavat kapó betegeknek. Az állkapocs osteonecrosis (elhalása) a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni az állkapocscsont elhalás kialakulásának megelőzését, mivel az egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocscsont elhalás kialakulása kockázatának csökkentése érdekében bizonyos óvintézkedéseket kell megtennie.

A kezelés megkezdése előtt mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- rákos beteg

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy az ibandronsav-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

A kezelés alatt megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt ibandronsavval kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocscsont elhalásának a tünetei lehetnek.

Az Ibandronic Acid Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha allergiás bármelyik másik biszfoszfonátra
- ha magas vagy alacsony a D-vitamin, kalcium vagy bármely más ásványi anyag szintje
- ha vesebetegsége van
- ha szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknek súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek.

Ha Ön a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szak személyzetet: légszomj/nehézlégzés, szorító érzés a torokban, nyelv duzzanata, szédülés, az öntudat elvesztésének érzése, az arc kivörösödése vagy duzzanata, kiütések, hányinger és hányás (lásd 4. pont).

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem kaphatnak Ibandronic Acid Accord-ot.

### **Egyéb gyógyszerek és az Ibandronic Acid Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert az Ibandronic Acid Accord befolyásolhatja bizonyos más gyógyszerek hatását, ill. más gyógyszerek is befolyásolhatják az Ibandronic Acid Accord hatását.

**Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha egy bizonyos típusú antibiotikum injekciót, ún. „aminoglikozidot” kap, pl. gentamicint. Ez azért fontos, mert az aminoglikozidok is és az Ibandronic Acid Accord is csökkentheti a vérben található kalcium mennyiségét.

### **Terhesség és szoptatás**

Nem kaphat Ibandronic Acid Accord-kezelést ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat. Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel az Ibandronic Acid Accord várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Beszéljen kezelőorvosával, ha vezetni szeretne, vagy gépeket, szerszámokat szeretne használni.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per injekciós üveg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az Ibandronic Acid Accord-ot?**

### **Hogyan fogja megkapni ezt a gyógyszert**

- Az Ibandronic Acid Accord-ot általában az orvos vagy más egészségügyi szakember adja be, aki a daganatellenes-kezelések területén tapasztalattal rendelkezik
- A gyógyszert infúzió formájában adják be az Ön vénájába.

Orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végezhet az Ibandronic Acid Accord-kezelés alatt. Erre azért van szükség, hogy ellenőrizték, hogy a gyógyszer megfelelő adagját kapja.

### **Mekkora adagot fog kapni**

Betegségétől függően az orvos kiszámítja, hogy mekkora adag Ibandronic Acid Accord-ot kell kapnia. Ha Ön mellrákban szenved, ami átterjedt a csontjaira, akkor az Ön javasolt adagja 6 mg, 3-4 hetente, infúzió formájában, melyet az Ön vénájába legalább 15 perc alatt adnak be.

Ha egy daganat következtében emelkedett a kalciumszint a vérben, akkor az Ön javasolt adagja betegségének súlyosságától függően 2 mg vagy 4 mg, egyszer adva. A gyógyszert infúzió formájában kell beadni az Ön vénájába, 2 órán keresztül. Egy ismételt adag beadása megfontolandó lehet, ha Ön nem megfelelően reagál vagy betegsége kiújul.

Ha vesebetegsége van, az orvos módosíthatja az Ön intravénás infúziós kezelésének adagját vagy időtartamát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal beszéljen egy nővérrel vagy orvossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnél sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:**

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- elhúzódó szemfájdalom és szemgyulladás,
- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

**Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- fájdalom vagy seb a szájban vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek,
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár. Önnek lehet, hogy a gyógyszertől súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciója van (lásd 2. pont).
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- asztmás roham

**Egyéb lehetséges mellékhatások****Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, fáradtság, csontfájdalom és izom- és ízületi fájdalom. Ezek a tünetek általában néhány órán vagy napon belül megszűnnek. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart.
- testhőmérséklet emelkedése,
- hasi vagy gyomorfájdalom, emésztési zavar, hányás vagy hasmenés (laza széklet),
- alacsony kalcium- vagy foszfátszint a vérben,
- változások a vizeletvizsgálati eredményekben, például a gamma GT vagy kreatinin értékében,
- egy szívritmus probléma, amit a szív elektromos ingerületvezető rendszerének blokkjának (szárblokknak) hívnak,
- csontfájdalom vagy izomfájdalom,
- fejfájás, szédülés, gyengeség,
- szomjúság, torokfájás, az ízérzés megváltozása,
- a láb és a lábszár vizenyője,
- ízületi fájdalom, ízületi gyulladás vagy más ízületi panaszok,
- mellékpajzsmirigy működési zavara,
- véraláfutások,
- fertőzések,
- a szem szürke hályognak nevezett betegsége,
- bőrpanaszok,
- fogpanaszok.

**Nem gyakori** (100 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érint)

- reszketés vagy borzongás,
- túl alacsony testhőmérséklet (hipotermia),
- az agyi vérereket érintő, ún. „cerebrovaszkuláris” betegség (szélütés vagy agyvérzés),
- szív és keringési panaszok (szívdobogásérzés, szívroham, hipertenzió (magas vérnyomás), visszérbetegség),
- a vérképződés (vérszegénység, anémia),
- magas alkalikus-foszfátszint a vérben,
- nyirokpangás okozta vizenyő (limfödéma),
- tüdővizenyő (folyadék a tüdőben),
- gyomorproblémák, úgy mint gyomorbélhurut, vagy gyomorhurut,
- epekő,
- vizeletürítési képtelenség, húgyhólyaggyulladás (cystitis),
- migrén,
- idegfájdalom, ideggyök károsodás,
- sükettség,
- fokozott érzékenység a hang-, íz- vagy tapintási ingerekre, vagy a szaglás megváltozása,

- nyelési nehézség,
- a szájüreg kifeléyesedése, duzzadt ajkak (ajakgyulladás), szájpenész,
- száj körüli zibbadás vagy viszketés,
- a kismedencében jelentkező fájdalom, hüvelyváladékozás, hüvelyviszketés vagy hüvelyfájdalom,
- bőrkinövés, ún. jóindulatú bőrdaganat,
- memóriazavar,
- alvászavar, szorongás, érzelmi labilitás, hangulatváltozások,
- bőrkiütés,
- hajhullás,
- sérülés vagy fájdalom az injekció helyén,
- testsúlycsökkenés,
- veseciszta (folyadékkal telt zsák a vesében).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Ibandronic Acid Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

#### *Hígítás után:*

0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldattal történő hígítás után a készítmény kémiai és fizikai stabilitását 25°C-on és 2-8°C közötti hőmérsékleten tárolva 36 órán át őrzi meg.

Mikrobiológiai megfontolásból az oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és ez 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten való tárolásnál 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígított oldatot ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között készítették.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem tiszta, vagy részecskéket tartalmaz.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz az Ibandronic Acid Accord?**

- A készítmény hatóanyaga az ibandronsav.  
**Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**  
Az oldatos infúzió készítéséhez való 2 ml koncentrátum 2 mg ibandronsavat (2,25 mg nátrium-ibandronát-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.  
**Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**  
Az oldatos infúzió készítéséhez való 6 ml koncentrátum 6 mg ibandronsavat (6,75 mg nátrium-ibandronát-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, nátrium-acetát-trihidrát, jégecet és injekcióhoz való víz.



**Milyen az Ibandronic Acid Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Ibandronic Acid Accord egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). Színtelen, tiszta oldat.

Csomagolás: I-es típusú üvegből készült, gumi dugóval, alumínium kupakkal és lepattintható fedéllel ellátott injekciós üvegben.

**Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

2 ml koncentrátum injekciós üvegenként. Egy injekciós üveg dobozonként.

**Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

6 ml koncentrátum injekciós üvegenként. 1, 5 vagy 10 injekciós üveget tartalmazó dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó****A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Spanyolország

**Gyártó**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Hollandia

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** {ÉÉÉÉ. hónap}

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### **Adagolás: A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken**

Rosszindulatú emlődaganatban és csonttáttétben szenvedő betegeken a csontszövődmények megelőzésére az ajánlott adagolás 6 mg intravénásan 3 – 4 hetente. Az infúziót legalább 15 percen keresztül kell beadni.

#### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (CLCr  $\geq$  50 ml/perc és  $<$  80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (CLCr  $\geq$  30 és  $<$  50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (CLCr  $<$  30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszert érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél a következő adagolási javaslatot kell követni:

| Kreatinin-clearance (ml/perc)        | Adag  | Infúziós térfogat <sup>1</sup> és infúziós idő <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|---|---|
| $\geq$ 50 kreatinin-clearance $<$ 80 | 6 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) | 100 ml 15 per alatt   |
| $\geq$ 30 kreatinin-clearance $<$ 50 | 4 mg (4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) | 500 ml 1 óra alatt  |
| $<$ 30                               | 2 mg (2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) | 500 ml 1 óra alatt  |

<sup>1</sup> 0,9%-os nátrium klorid oldat vagy 5%-os glükóz oldat

<sup>2</sup> Beadás 3–4 hetente

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/perc alatt volt.

### **Adagolás: Daganat által kiváltott hypercalcaemia kezelése**

Az Ibandronic Acid Accord általában kórházban kerül alkalmazásra. Az adagolást a következő tényezők figyelembevételével határozza meg az orvos.

Az Ibandronic Acid Accord kezelés előtt a beteg szervezetének folyadékpótlására 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot kell adni. Figyelembe kell venni a hypercalcaemia súlyosságát és a daganat típusát. A legtöbb súlyos hypercalcaemiás betegnél (albuminnal korrigált szérumszám  $\geq$  3 mmol/l vagy  $\geq$  12 mg/dl) 4 mg a megfelelő egyszeri adag. Mérsékelt hypercalcaemiás betegeknél (az albuminnal korrigált szérumszám  $<$  3 mmol/l vagy  $<$  12 mg/dl) 2 mg a hatásos adag. A klinikai vizsgálatokban a legmagasabb adag 6 mg volt, de ez nem eredményezett nagyobb hatékonyságot.

\* Megjegyzés az albuminnal korrigált szérumszám kiszámításához:

$$\text{Albuminnal korrigált szérumszám (mmol/l)} = \text{szérumszám (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

**Vagy**

$$\text{Albuminnal korrigált szérumszám (mg/dl)} = \text{szérumszám (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Az albuminnal korrigált szérumszám átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4-gyel kell szorozni.

A legtöbb esetben az emelkedett szérumszám 7 napon belül a normál értékre lehet csökkenteni. A visszaesés átlag ideje (az albuminnal korrigált szérumszám szintje visszaemelkedik 3 mmol/l fölé) 18–19 nap volt a 2 mg-os és 4 mg-os adaggal. A visszaesés átlag ideje 26 nap volt a 6 mg-os adaggal.

## **Az adagolás módja**

Az Ibandronic Acid Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban kerül beadásra.

E célból az injekciós üveg tartalmát az alábbiak szerint kell felhasználni:

- Emlődaganatos és csontáttétben szenvedő betegeken a csontszövődmények megelőzése – 100 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy
- 100 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és legalább 15 percen keresztül infundálni. A vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan lásd még a fenti adagolás fejezetet is.
- A tumor indukálta hypercalcaemia kezelése – 500 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 500 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és 2 órán keresztül kell infundálni.

**Megjegyzés:**

Az inkompatibilitások elkerülése miatt az Ibandronic Acid Accord koncentrátum infúzióhoz csak izotóniás nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható. Az Ibandronic Acid Accord koncentrátum infúzióhoz nem keverhető kalcium-tartalmú oldatokkal.

A hígított oldat csak egyszeri adagban alkalmazható. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

A hígított oldatot célszerű azonnal felhasználni (lásd a betegájékoztató 5. pontját „Hogyan kell az Ibandronic Acid Accord-ot tárolni?”).

A gondatlanságból verőérbe vagy visszer mellé adott infúzió szövetkárosító lehet, ezért ügyelni kell arra, hogy az Ibandronic Acid Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény beadása biztosan a vénába történjen.

Az Ibandronic Acid Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban kerül beadásra. Ügyelni kell arra, hogy az Ibandronic Acid Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz beadása biztosan ne verőérbe vagy visszer mellé történjen, mert ez szövetkárosító lehet.

## **Az alkalmazás gyakorisága**

A daganatos betegségek következtében fellépő hypercalcaemia kezelésére az Ibandronic Acid Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt általában egyszeri infúzióban adják.

Emlődaganatos és csontáttétben szenvedő betegeken a csontszövődmények megelőzése céljából az Ibandronic Acid Accord infúzió adagolását 3-4 hetente ismétlik.

## **A kezelés időtartama**

Kisszámú beteg (50 fő) az emelkedett szérumszint miatt egy második infúziót is kapott. Ismételt kezelésre visszatérő hypercalcaemia vagy elégtelen hatás miatt kerülhet sor.

Emlődaganatos és csontáttétben szenvedő betegeknél az Ibandronic Acid Accord infúziót 3-4 hetente adják. Klinikai vizsgálatokban a terápiát 96 hétig folytatták.

## **Túladagolás**

Ez idáig nem fordult elő akut mérgezés Ibandronic Acid Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel. Minthogy a nagy dózissal végzett preklinikai toxikológiai vizsgálatokban mind a vese, mind a máj érintett volt, a vese- és a májműködést ellenőrizni kell.

A klinikailag jelentős hypocalcaemiát (nagyon alacsony szérumszint) kalcium-glükonát intravénás adásával korrigálni kell.

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben ibandronsav

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Ibandronic Acid Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ibandronic Acid Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan fogja megkapni az Ibandronic Acid Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ibandronic Acid Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Ibandronic Acid Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Ibandronic Acid Accord a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszer csoportba tartozik. Hatóanyaga az ibandronsav.

Az Ibandronic Acid Accord visszafordíthatja a csontvesztés folyamatát azáltal, hogy megállítja a további csontvesztést és növeli a csonttömeget a legtöbb nő esetében, aki a gyógyszert szedi, még akkor is, ha nem látnak, vagy nem érznek különbséget. Az Ibandronic Acid Accord csökkentheti a csonttörés valószínűségét. Ezt a csökkenést azonban csak a csigolyatöréseknél mutatták ki, a csípőtöréseknél nem.

**Az Ibandronic Acid Accord-ot a menopauza utáni csonttritkulás kezelésére írták fel, mert az Ön esetében a csonttörések fokozott kockázata áll fenn.** A csonttritkulás (osteoporózis) azt jelenti, hogy a csontok elvékonyodnak és meggyengülnek, ami gyakran bekövetkezik nőknél a menopauza után. A menopauza idején a nők petefészke beszünteti a női hormon, az ösztrogén termelését, melynek segítségével a csontok egészségesek maradnak. Minél korábban következik be a menopauza, annál nagyobb a csonttritkulás miatti törés kialakulásának kockázata.

Egyéb tényezők, melyek fokozzák a törés kialakulásának veszélyét:

- a táplálék elégtelen kalcium és D-vitamin tartalma,
- dohányzás, vagy túlzott alkoholfogyasztás,
- kevés gyaloglás vagy más súlyterheléses testedzés,
- csonttritkulás családi előfordulása.

Az **egészséges életmód** is hozzájárul a kezelés sikeréhez. Ez abból áll, hogy:

- kiegyensúlyozott diétát tart, mely kalciumban és D-vitaminban gazdag,
- sokat sétál, vagy más súlyterheléses gyakorlatot végez,
- nem dohányzik és nem fogyaszt túl sok alkoholt.

#### **2. Tudnivalók az Ibandronic Acid Accord alkalmazása előtt**

**Nem kaphat Ibandronic Acid Accord-ot:**

- **ha jelenleg alacsony, vagy a múltban bármikor alacsony volt a vérkalciumszintje.** Ezt beszélje meg kezelőorvosával.
- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs osteonecrosisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be daganatos megbetegedésekkel összefüggő állapotok miatt ibandronsavat kapó betegeknél. Az állkapocs osteonecrosis (elhalása) a kezelés leállítását követően is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni az állkapocscsont elhalás kialakulásának megelőzését, mivel az egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocscsont elhalás kialakulása kockázatának csökkentése érdekében bizonyos óvintézkedéseket kell megtennie.

A kezelés megkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- rákos beteg

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy az ibandronsav-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

A kezelés alatt megfelelő szájjápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt ibandronsavval kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocscsont elhalásának a tünetei lehetnek.

Vannak olyan betegek, akiknek különös gondossággal kell eljárniuk, ha Ibandronic Acid Accord-ot kapnak. Az Ibandronic Acid Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha jelenleg vagy valaha veseproblémái, veseelégtelensége volt, vagy dialízisre volt szüksége, vagy bármilyen más olyan betegsége van, mely a veseműködést befolyásolhatja.
- ha bármilyen ásványi-anyagcsere zavara van (pl. D-vitamin hiány).
- Az Ibandronic Acid Accord kezelés alatt kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket kell szedjen. Ha ez nem lehetséges, közölje kezelőorvosával.
- Ha szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét.

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek. Ha Ön a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert: légszomj/nehézlégzés, szorító érzés a torokban, nyelv duzzanata, szédülés, az öntudat elvesztésének érzése, az arc kivörösödése vagy duzzanata, kiütések, hányinger vagy hányás (lásd 4. pont).

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ibandronic Acid Accord nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

### **Egyéb gyógyszerek és az Ibandronic Acid Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség és szoptatás**

Az Ibandronic Acid Accord-ot csak a menopauza utáni nők alkalmazhatják és nem szabad olyan nőknek szedni, akik még teherbe eshetnek.

Ne alkalmazzon Ibandronic Acid Accord-ot, ha terhes vagy szoptat.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel az Ibandronic Acid Accord várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **Az Ibandronic Acid Accord nátriumot tartalmaz.**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag (3 ml) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan fogja megkapni az Ibandronic Acid Accord-ot?**

Az Ibandronic Acid Accord intravénás injekció ajánlott adagja 3 mg (egy előretöltött fecskendő) 3 havonta egyszer.

Az injekciót orvosnak, vagy szakképzett/gyakorlott egészségügyi szakembernek kell vénába beadnia. Az injekciót ne adja be saját magának.

Az oldatos injekció kizárólag vénába adható be.

### **Az Ibandronic Acid Accord folyamatos alkalmazása**

Ahhoz hogy a kezelés minél hatásosabb legyen, fontos, hogy az injekciót minden harmadik hónapban megkapja, mindaddig, amíg a kezelőorvos szükségesnek tartja. Az Ibandronic Acid Accord csak addig gyógyítja a csontritkulást, amíg kapja a kezelést, habár lehetséges, hogy Ön nem fogja látni vagy érezni a különbséget. 5 év Ibandronic Acid Accord használat után beszéljen kezelőorvosával, hogy folytatnia kell-e az Ibandronic Acid Accord kezelést.

Kalciumot és D-vitamint is kell kiegészítésként szednie, a kezelőorvos javaslata szerint.

### **Ha az előírtnál több Ibandronic Acid Accord-ot alkalmazott**

Vérében csökkenhet a kalcium, a foszfor, vagy a magnézium szintje. Ahhoz, hogy a kezelőorvos korrigálja ezeket a változásokat, lehet, hogy adni fog Önnek egy olyan injekciót, ami ezeket az ásványi anyagokat tartalmazza.

### **Ha elfelejtette alkalmazni az Ibandronic Acid Accord-ot**

Amint lehet, keresse fel kezelőorvosát, hogy a kimaradt injekciót megkaphassa. Ezután térjen vissza a 3 havonta történő adagolásra úgy, hogy a három hónapot az utolsó beadott injekciótól számítsa.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy egy orvossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnek sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:**

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár.
- tartós szemfájdalom és szemgyulladás (ha elhúzódik)
- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

**Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- súlyos, esetenként életveszélyes allergiás reakció (lásd 2. pont).
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások

**Egyéb lehetséges mellékhatások**

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- fejfájás
- gyomorfájdalom (úgy mint „gasztritisz”) vagy hasfájás, emésztési zavar, hányinger, hasmenés (laza széklet) vagy székrekedés
- izom-, ízületi fájdalom, vagy hátfájás
- fáradtságérzet, kimerültség
- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, csontfájdalom valamint izom- és ízületi fájdalom. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart
- bőrkiütés

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- vénák gyulladása
- fájdalom, vagy sérülés az injekció beadásának helyén
- csontfájdalom
- gyengeség
- asztmás rohamok
- a vér alacsony kalciumszintjének tünetei (hipokalcémia), beleértve az izomgörcsöket és/vagy bizsergő érzést az ujjakban vagy a száj körül.

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- csalánkiütés

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Ibandronic Acid Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az injekciót beadó személy öntse ki a fel nem használt injekciós oldatot, a használt fecskendőt és injekciós tűt helyezze egy megfelelő hulladékgyűjtő tartályba.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Ibandronic Acid Accord?**

- Egy előretöltött fecskendő 3 mg ibandronsavat tartalmaz 3 ml oldatban (nátrium-monohidrát formájában). 1 mg ibandronsav milliliter oldatonként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát és injekcióhoz való víz.

### **Milyen az Ibandronic Acid Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció egy tiszta, színtelen oldat, előretöltött fecskendőben. Mindegyik előretöltött fecskendő 3 ml oldatot tartalmaz. Egy csomagolásban 1 db előretöltött fecskendő és 1 db injekciós tű vagy 4 db előretöltött fecskendő és 4 db injekciós tű található. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

#### **Gyártó**

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

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információk**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.



-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

**Részletesebb információkért kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást**

**Az Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendő alkalmazása:**

Az Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítményt intravénásan kell beadni 15–30 másodperc időtartam alatt.

Az oldat irritációt okoz, ezért szigorúan ragaszkodni kell az intravénásan történő beadáshoz. Ha az injekció véletlenül a véna körüli szövetekbe kerül, a betegeknél helyi irritáció, fájdalom és gyulladás léphet fel az injekció helyén.

Az Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítményt **nem szabad** kalcium tartalmú oldatokkal (pl. Ringer-laktát oldat, heparin-kalcium) vagy más, intravénásan alkalmazott gyógyszerrel keverni. Ha az Ibandronic Acid Accord-ot egy már bekötött intravénás infúziós szereléken keresztül adják be, az intravénás infúziós oldat csak izotóniás sóoldat vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldat lehet.

**Kimaradt adag:**

Ha egy adag kimaradt, az injekciót be kell adni, amint lehet. Ezután az injekciókat mindig az utolsó injekciótól számított 3 hónap múlva kell beadni.

**Túladagolás:**

Az Ibandronic Acid Accord túladagolásának kezelésére vonatkozóan különösebb információ nem áll rendelkezésre.

A gyógyszercsoport tulajdonságainak ismeretében az intravénás túladagolás hypocalcaemiát, hypophosphataemiát és hypomagnesaemiát okozhat, ami paraesthesiát válthat ki. Súlyos esetben kalcium-glükonát, kálium-, vagy nátrium-foszfát és magnézium-szulfát megfelelő adagjainak intravénás infúzióban történő alkalmazására lehet szükség.

**Általános tanácsok:**

Az Ibandronic Acid Accord 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény a többi intravénásan alkalmazott biszfosfonáthoz hasonlóan, átmenetileg csökkentheti a szérumkalcium-szintet.

A hypocalcaemiát, valamint a csont- és ásványianyagcsere egyéb zavarait értékelni és hatásosan kezelni kell az Ibandronic Acid Accord injekciós kezelés megkezdése előtt. Minden beteg számára fontos a megfelelő mennyiségű kalcium és D-vitamin bevitel. Minden betegnek kalcium és D-vitamin pótlást kell kapnia.

Azokat a betegeket, akik más betegségben is szenvednek, vagy olyan gyógyszert szednek, melyek a vesére káros hatást fejthetnek ki, a helyes orvosi gyakorlatnak megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés folyamán.

A fel nem használt oldatos injekció, a fecskendő és az injekciós tű megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.