

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā flakonā ir 2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur 2 mg ibandronskābes (Ibandronic acid) (nātrija monohidrāta veidā).

Vienā flakonā ir 6 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur 6 mg ibandronskābes (Ibandronic acid) (nātrija monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ibandronskābe indicēta pieaugušajiem šādos gadījumos

- Skeleta pārmaiņu (patoloģisku lūzumu, kaulu bojājumu, kuru dēļ nepieciešama staru terapija vai operācija) profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos.
- Audzēju izraisītas hiperkalcēmijas ar vai bez metastāzēm ārstēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pacientiem, kurus ārstē ar ibandronskābi, jāizsniedz lietošanas instrukcija un atgādinājuma kartīte pacientam.

Ibandronskābes terapiju drīkst uzsākt tikai ārsti, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

Devas

Skeleta pārmaiņu novēršana pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos

Ieteicamā deva skeleta pārmaiņu profilaksei pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos ir 6 mg intravenozi ik pēc 3 – 4 nedēļām. Deva jāievada infūzijas veidā vismaz 15 minūšu laikā.

Īsāku (t.i. 15 minūtes) infūzijas laiku drīkst izmantot tikai pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par īsāku infūzijas laika izmantošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu zemāku par 50 ml/min. Izrakstītāji sīkāku informāciju par dozēšanas un nozīmēšanas ieteikumiem šai pacientu grupai var skatīt 4.2. apakšpunktā sadaļā *Pacientiem ar pavadītajiem nieru darbību*.

Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar ibandronskābi pacientam jānodrošina adekvāta hidratācija ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu. Jāņem vērā hiperkalcēmijas smaguma pakāpe, kā arī audzēja veids. Parasti pacientiem ar osteolītiskām kaulu metastāzēm nepieciešamas mazākas devas nekā pacientiem ar humorāla tipa hiperkalcēmiju. Vairumam pacientu ar smagu hiperkalcēmiju (pēc albumīna korigētais kalcija līmenis serumā* ≥ 3 mmol/l jeb ≥ 12 mg/dl) 4 mg ir pietiekama vienreizēja deva. Pacientiem ar

mērenu hiperkalcēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā $< 3 \text{ mmol/l}$ jeb $< 12 \text{ mg/dl}$) 2 mg ir efektīva deva. Lielākā klīniskos pētījumos lietotā deva bija 6 mg, bet šī deva efektivitāti papildus nepalielina.

* Piezīme: Pēc albumīna koriģēto kalcija koncentrāciju serumā aprēķina šādi:

$$\begin{array}{lcl} \text{Pēc albumīna koriģētais} & = & \text{kalcija līmenis serumā (mmol/l) - [0,02 x} \\ \text{kalcija līmenis serumā} & & \text{albumīns (g/l)] + 0,8} \\ \text{(mmol/l)} & & \end{array}$$

Jeb

$$\begin{array}{lcl} \text{Pēc albumīna koriģētais} & = & \text{kalcija līmenis serumā (mg/dl) + 0,8 x [4 -} \\ \text{kalcija līmenis serumā} & & \text{albumīns (g/dl)]} \\ \text{(mg/dl)} & & \end{array}$$

Lai pārietu no pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā mmol/l uz mg/dl, rezultāts jāpareizina ar 4

Vairumā gadījumu palielināto kalcija līmeni serumā var samazināt līdz normālam līmenim 7 dienu laikā. Laika mediāna līdz recidīvam (atkārtotai pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā palielināšanai $> 3 \text{ mmol/l}$) bija 18 – 19 dienas, lietojot 2 mg un 4 mg devu. Lietojot 6 mg devu, laika mediāna līdz recidīvam bija 26 dienas.

Ierobežots skaits pacientu (50 pacientu) saņēma otru infūziju hiperkalcēmijas ārstēšanai. Atkārtotu ārstēšanu var apsvērt recidivējošas hiperkalcēmijas vai nepietiekamas efektivitātes gadījumā. Ibandronskābes koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada ar intravenozu infūziju 2 stundu laikā.

Īpašas populācijas

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ($\text{Cl}_{\text{kr}} \geq 50$ un $< 80 \text{ ml/min}$) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ($\text{Cl}_{\text{kr}} \geq 30$ un $< 50 \text{ ml/min}$) vai smagu nieru bojājumu ($\text{Cl}_{\text{kr}} < 30 \text{ ml/min}$), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, jāievēro šādi ieteikumi par devu lietošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu):

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Deva	Infūzijas tilpums ¹ un laiks ²
$\geq 50 \text{ Cl}_{\text{kr}} < 80$	6 mg (6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	100 ml 15 minūtēs
$\geq 30 \text{ Cl}_{\text{kr}} < 50$	4 mg (4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā
< 30	2 mg (2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā

¹ 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums vai 5 % glikozes šķīdums

² Lietošana ik pēc 3 – 4 nedēļām

15 minūšu infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar $\text{Cl}_{\text{kr}} < 50 \text{ ml/min}$.

Gados vecākiem cilvēkiem (vecumā > 65 gadiem)

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ibandronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Flakona saturs ir jālieto šādi:

- skeleta komplikāciju profilaksei – flakona saturu pievieno 100 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 100 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada vismaz 15 minūšu laikā. Skatīt arī iepriekš sniegtos norādījumus par devu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību;
- audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai – flakona saturu pievieno 500 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 500 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada 2 stundu laikā.

Tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez daļiņām.

Ibandronskābes koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai jālieto intravenozas infūzijas veidā.

Jāuzmanās, lai ibandronskābes koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai neievadītu intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumus.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām..
- Hipokalcēmija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumiem

Pirms metastātiskas kaulu slimības terapijas sākšanas ar ibandronskābi, efektīvi jāārstē hipokalcēmija un citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi.

Ir svarīgi, lai visi pacienti uzņemtu pietiekami daudz kalcija un D vitamīna. Ja uzņemšana ar pārtiku ir nepietiekama, pacientiem jāsaņem kalcija un/vai D vitamīna papildterapija.

Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Kad ibandronskābe tiek ievadīta intravenozas injekcijas veidā, jābūt iespējai nekavējoties nodrošināt atbilstošu medicīnisku palīdzību un kontroles pasākumus. Ja rodas anafilaktiska vai cita smaga paaugstinātas jutības/alergiska reakcija, injekcija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Žokļa osteonekroze

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri saņēma ibandronskābi onkoloģiskām indikācijām, ļoti reti novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas sākums vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek pacientiem ar nesadzijušu vaļēju mīksto audu bojājumu mutē.

Pirms ibandronskābes terapijas pacientiem ar vienlaikus riska faktoriem ieteicama zobu izmeklēšana, profilaktiska zobu ārstēšana un individuāls ieguvuma-riska novērtējums.

Izvērtējot individuālo ŽON rašanās risku, jāņem vērā sekojošie riska faktori:

- zāļu iedarbība, kas inhibē kaulu resorbciju (lietojot stiprākas iedarbības zāles, ir lielāks risks), ievadīšanas veids (lietojot parenterāli, ir lielāks risks) un kopējā kaulu resorbcijas terapijas deva;
- vēzis, vienlaikus pastāvošas slimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;

- vienlaicīgi lietotas terapijas: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija kaklam un galvai;
- nepietiekama mutes dobuma higiēna, zobu apkārtējo audu (periodonta) slimības, slikti pieguļošas zobu protēzes, zobu slimības anamnēzē, invazīvas zobu procedūras, piemēram, zobu ekstrakcijas.

Terapijas ar ibandronskābi laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, vai nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā ārsta un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar ibandronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Lietojot bisfosfonātus, saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu.

Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bifosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bifosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Netipiski citu garo kaulu lūzumi

Ir ziņots arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem rodas prodromas sāpes pirms pabeigta lūzuma. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar staigāšanas palīgīdzekļu ilgstošu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Klīniskos pētījumos nav iegūti dati par nieru darbības pasliktināšanos ilgstošas ibandronskābes terapijas laikā. Tomēr atbilstoši konkrētā pacienta klīniskam novērtējumam, ar ibandronskābi ārstētiem pacientiem ieteicams kontrolēt nieru darbību, kalcija, fosfāta un magnija līmeni serumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tā kā nav pieejami klīniskie dati, pacientiem ar smagu aknu mazspēju nevar sniegt ieteikumus par devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar sirds darbības traucējumiem

Pacientiem, kam ir sirds mazspējas risks, jāizvairās no pārmērīgas hidratācijas.

Pacienti ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bifosfonātiem

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bifosfonātiem jāievēro piesardzība.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, tāpēc var teikt, ka tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām. (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrēcijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta biotransformācijai.

Lietojot bifosfonātus vienlaikus ar aminoglikozīdiem, ieteicams ievērot piesardzību, jo abas vielas ilgstoši var pazemināt kalcija līmeni serumā. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai vienlaikus hipomagnēmijai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ ibandronskābi nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā konstatēts neliels ibandronskābes līmenis pienā pēc intravenozas ievades. Ibandronskābi nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas dienas devas, ibandronskābe samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka ibandronskābe neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa kaula nekroze un acu iekaisums (skatīt sadaļu “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” un 4.4. apakšpunktu).

Audzēja ierosinātas hiperkalcēmijas terapija visbiežāk bija saistīta ar ķermeņa temperatūras paaugstināšanos. Retāk ziņots par kalcija seruma līmeņa pazemināšanos zem normas robežas (hipokalcēmiju). Vairumā gadījumu specifiska ārstēšana nav nepieciešama, un simptomi izzūd pēc pāris stundām/dienām.

Skeleta komplikāciju profilaksē pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos terapija visbiežāk ir saistīta ar astēniju, kam seko ķermeņa temperatūras paaugstināšanās un galvassāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā sniegts pārskats par nevēlamām blakusparādībām III fāzes reģistrācijas pētījumos (audzēja izraisītas hiperkalcēmijas terapija: 311 pacienti, kas saņēma ibandronskābi 2 mg vai 4 mg; skeleta pārmaiņu novēršana pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos: 152 ar ibandronskābi 6 mg ārstēti pacienti, un pēcreģistrācijas periodā novērotas blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma grupām. Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($> 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula Zāļu blakusparādības, par kurām ziņots pēc ibandronskābes intravenozas lietošanas

Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Cistīts, vaginīts, mutes dobuma kandidoze			
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji		Labdabīgs ādas jaunveidojums			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija, asins sastāva pārmaiņas			
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība†, bronhu spazmas†, angioneirotiskā tūska†, anafilaktiskā reakcija/šoks† **	Astmas paasinājums
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Epitēlijuķermenīšu darbības traucējumi				
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokalcēmija**	Hipofosfatēmija			
Psihiskie traucējumi		Miega traucējumi,			

Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
		trauksme, emocionāla labilitāte			
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis, disgeizija (garšas sajūtas pārmaiņas)	Cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājums, amnēzija, migrēna, neiralģija, hipertoniya, hiperestēzija, parestēzija ap muti, parosmija			
Acu bojājumi	Katarakta		Acu iekaisums†**		
Ausu un labirinta bojājumi		Kurlums			
Sirds funkcijas traucējumi	Kūlīša zara blokāde	Miokarda išēmija, kardiovaskulārs traucējums, sirdsklauves			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Faringīts	Plaušu tūska, stridors			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, vemšana, dispepsija, sāpes kuņģa-zarnu traktā, zobu slimības	Gastroenterīts, gastrīts, mutes dobuma čūlas, disfāģija, heilīts			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Holelitiāze			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ādas bojājumi, ekhimoze	Izsitumi, alopecija		Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Osteoartrīts, mialģija, artralģija, locītavu bojājumi, sāpes kaulos		Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi†	Žokļa osteonekroze†** Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā	Netipiski citu garo kaulu, izņemot augšstilba kaulu, lūzumi

Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
				blakusparādība) [†]	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture, nieru cista			
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Sāpes iegurnī			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, gripai līdzīga slimība**, perifēra tūska, astēnija, slāpes	Hipotermija			
Izmeklējumi	Palielināts gamma-GT līmenis, palielināts kreatinīna līmenis	Palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Trauma, sāpes injekcijas vietā			

**Vairāk informācijas skatīt turpmāk.

[†]Konstatēts pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipokalcēmija

Pavājināta kalcija izvadīšana caur nierēm var būt vienlaikus ar fosfātu līmeņa samazināšanos serumā, kam nav nepieciešama ārstēšana. Kalcija līmenis serumā var samazināties līdz hipokalcēmijai.

Gripai līdzīga slimība

Novērots gripai līdzīgs sindroms ar drudzi, drebuļiem, kaulu un/vai muskuļu sāpēm. Vairumā gadījumu nav bijusi vajadzīga specifiska ārstēšana un simptomi izzuda pēc pāris stundām/dienām.

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot ibandronskābi pēcreģistrācijas periodā, saņemti ziņojumi par ŽON gadījumiem.

Netipiski subtrohanteriski un diafizāli augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģisko pētījumu pierādījumi liecina, ka ar ilgstošu bisfosfonātu terapiju pēcmēnopauses osteoporozes ārstēšanai ir palielināts netipisku subtrohanterisku un diafizisku augšstilba kaula lūzumu risks, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizisku garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām ir ļoti zems.

Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Līdz šim nav pieredzes par akūtu saindēšanos ar ibandronskābes koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Tā kā preklīniskos pētījumos ar lielām devām konstatēts, ka gan nierēs, gan aknās toksiskās ietekmes mērķorgāni, jākontrolē nieru un aknu darbība. Klīniski nozīmīga hipokalcēmija jānovērš, intravenozi ievadot kalcija glikonātu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, bifosfonāti, ATĶ kods: M05BA06.

Darbības mehānisms

Ibandronskābe pieder pie bifosfonātu savienojumu grupas, kas specifiski ietekmē kaulu. To selektīvā iedarbība uz kaulaudiem saistīta ar bifosfonātu augsto afinitāti pret kaula minerālvielām. Bifosfonāti darbojas, nomācot osteoklastisko aktivitāti, lai gan precīzs darbības mehānisms vēl nav zināms.

In vivo ibandronskābe novērš eksperimentāli ar gonādu funkcijas pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem izraisītu kaula destruktiju. Endogēnās kaula rezorbcijas inhibīcija dokumentēta arī ⁴⁵Ca kinētikas pētījumos un ar radioaktīvā tetraciklīna atbrīvošanos, kas iepriekš iekļauts skeletā.

Lietojot devas, kas ievērojami pārsniedza farmakoloģiski efektīvās devas, ibandronskābe neietekmēja kaula mineralizāciju.

Kaulu rezorbcijai ļaundabīgas slimības dēļ raksturīga pārmērīga kaula rezorbcija, kas nav līdzsvarā ar atbilstošu kaulaudu veidošanos. Ibandronskābe selektīvi nomāc osteoklastisko aktivitāti, mazinot kaulu rezorbciju un tādējādi mazinot arī ļaundabīgas slimības skeleta sarežģījumus.

Klīniskie pētījumi par audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanu

Klīniskos pētījumos par audzēja izraisītu hiperkalcēmiju pierādīts, ka ibandronskābes inhibējošai ietekmei uz audzēju izraisītu osteolīzi un specifiski uz audzēju izraisītu hiperkalcēmiju raksturīga kalcija līmeņa samazināšanās serumā un kalcija izdalīšanās ar urīnu.

Lietojot ārstēšanai ieteikto devu, klīniskos pētījumos pacientiem, kam sākotnēji pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā bija $\geq 3,0$ mmol/l pēc adekvātas rehidrācijas, konstatēja šādu atbildreakcijas pakāpi ar atbilstošu ticamības intervālu.

Ibandronskābes deva	% pacientu, kam radās reakcija	90 % ticamības intervāls
---------------------	--------------------------------	--------------------------

2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Šiem pacientiem, un lietojot šīs devas, laika mediāna līdz normokalcēmijas sasniegšanai bija 4 – 7 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtota pēc albumīna korigētā kalcija līmeņa palielināšanās serumā > 3,0 mmol/l) bija 18 – 26 dienas.

Klīniskie pētījumi par skeleta pārmaiņu novēršanu pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos

Klīniskos pētījumos pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos pierādīts, ka pastāv no devas atkarīga inhibējoša iedarbība uz kaulu osteolīzi, par ko liecina kaulu rezorbcijas marķieri, un no devas atkarīga ietekme uz skeleta pārmaiņām.

Skeleta pārmaiņu novēršanu ar intravenozi lietotu ibandronskābi 6 mg i.v. pacientiem ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos vērtēja randomizētā placebo kontrolētā 96 nedēļas ilgā 3. fāzes pētījumā. Pacientes ar krūts vēzi un radioloģiski apstiprinātām metastāzēm kaulos pēc nejaušības principa saņēma placebo (158 pacientes) vai 6 mg ibandronskābi (154 pacientes). Šā pētījuma rezultāti apkopoti tālāk.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija skeletālās saslimstības perioda pakāpe (SSPP). Šis bija salikts mērķa kritērijs ar šādām skeleta pārmaiņām (SP) kā atsevišķiem raksturlielumiem:

- staru terapija kaulam, lai ārstētu lūzumus/paredzamos lūzumus,
- kaula operācija lūzumu ārstēšanai,
- mugurkaula lūzumi,
- ne- mugurkaula lūzumi.

SSPP analīze bija pielāgota laikam, un uzskatīja, ka viens vai vairāki traucējumi, kas rodas vienreizējā 12 nedēļu periodā, iespējams, ir saistīti. Tādēļ analīzes nolūkā vairākus traucējumus pieskaitīja tikai vienreiz. Šā pētījuma dati liecina, ka intravenozi ievadīta 6 mg ibandronskābe izteiktāk nekā placebo mazina ar laikam pielāgotu SSPP mērītas SP ($p = 0,004$). Ar 6 mg ibandronskābi ārstētām pacientēm būtiski samazinājās SP skaits un par 40 % samazinājās SP rašanās risks, salīdzinot ar placebo (relatīvais risks 0,6, $p = 0,003$). Efektivitātes rezultāti apkopoti 2. tabulā

2. tabula Efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību)

	Visas skeleta pārmaiņas (SP)		
	Placebo n = 158	Ibandronskābe 6 mg n = 154	p raksturlielums
SSPP (uz pacienta gadu)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Gadījumu skaits (uz pacienti)	3,64	2,65	$p = 0,025$
SP relatīvais risks	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji

Lietojot intravenozi 6 mg ibandronskābi, konstatēta statistiski nozīmīga kaulu sāpju skalas rezultāta uzlabošanās, salīdzinot ar placebo. Sāpju samazinājums pastāvīgi bija zem sākotnējā līmeņa visu pētījuma laiku, un tas bija vērojams vienlaikus ar stipri samazinātu pretsāpju līdzekļu lietošanu. Ar ibandronskābi ārstētām pacientēm dzīves kvalitāte pasliktinājās stipri mazāk nekā lietojot placebo. 3. tabulā apkopoti sekundārie efektivitātes rezultāti.

3. tabula Sekundārie efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību).

	Placebo n = 158	Ibandronskābe 6 mg n = 154	p raksturlielums
Sāpes kaulos*	0,21	-0,28	p < 0,001
Pretsāpju līdzekļu lietošana*	0,90	0,51	p = 0,083
Dzīves kvalitāte*	-45,4	-10,3	p = 0,004

*Vidējās pārmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz pēdējai novērtēšanai.

Ar ibandronskābi ārstētām pacientēm konstatēja nozīmīgu kaulu rezorbcijas marķieru (piridinolīna un dezoksipiridinolīna) līmeņa mazināšanos urīnā, salīdzinot ar placebo.

Pētījumā ar 130 pacientēm ar metastātisku krūts vēzi ibandronskābes drošums tika salīdzināts, ievadot 1 stundu vai 15 minūšu ilgā infūzijā. Netika novērota nieru darbības raksturlielumu atšķirība. Kopumā ibandronskābes blakusparādības pēc 15 minūšu infūzijas atbilda drošuma raksturojumam pēc ilgāka infūzijas laika, un netika atklāti jauni drošuma apsvērumi saistībā ar 15 minūšu ilgas infūzijas lietošanu.

15 minūšu ilgs infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min.

Pediatriskā populācija (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu)

Ibandronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc 2, 4 un 6 mg ibandronskābes 2 h infūzijas farmakokinētiskie raksturlielumi ir proporcionāli devai.

Izkliede

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās ar kaulaudiem vai izdalās ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais izkļiendes tilpums ir vismaz 90 l, un aprēķināts, ka devas daļa, kas sasniedz kaulus, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 87 % zāļu un tādējādi mijiedarbība ar citām zālēm, ko izraisa izstumšana no saistīšanās vietām ar olbaltumiem, nav raksturīga.

Biotransformācija

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēku organismā.

Eliminācija

Novērotās šķietamā pusperioda robežas ir plašas un atkarīgas no devas un testa jutības, bet šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 60 h robežās. Tomēr sākotnējais līmenis plazmā pazeminās strauji, sasniedzot 10 % no maksimālā līmeņa 3 h un 8 h laikā attiecīgi pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas. Ievadot ibandronskābi intravenozi reizi 4 nedēļās 48 nedēļas pacientiem ar metastātisku kaulu slimību, sistēmisku uzkrāšanos nenovēroja.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām pēcmenopauzes vecuma sievietēm) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzskata, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo zāļu saistīšanos kaulos.

Eliminācijas caur nierēm sekrēcijas ceļš neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā. Bez tam ibandronskābe neinhibē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Dzimums

Ibandronskābes bioloģiskā pieejamība un farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Rase

Nav klīniski nozīmīgu pierādījumu par ibandronskābes īpašību etniskām atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejams ļoti maz datu afrikāniskas izcelsmes pacientiem.

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību

Ibandronskābes ietekme pacientiem ar dažādas pakāpes nieru bojājumu saistīta ar kreatinīna klīrensu (Cl_{kr}). Pacientiem ar smagu nieru bojājumu (vidējais aprēķinātais $Cl_{kr} = 21,2$ ml/min), kas saņēma vienu devu pa 2 mg (infūzijas laiks 15 minūtes), devas pielāgotais vidējais AUC_{0-24h} palielinājās par 110 %, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā WP18551 pēc 6 mg vienas devas intravenozas ievadīšanas (15 minūšu ilgā infūzijā) vidējais AUC_{0-24} palielinājās par attiecīgi 14 % un 86 % pacientiem ar vieglu (vidējais aprēķinātais $Cl_{kr}=68,1$ ml/min) un vidēji smagu (vidējais aprēķinātais $Cl_{kr}=41,2$ ml/min) nieru bojājumu, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem (vidējais aprēķinātais $Cl_{kr}=120$ ml/min).

Vidējais C_{max} nepalielinājās pacientiem ar vieglu nieru bojājumu un palielinājās par 12 % pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu.

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ($Cl_{kr} \geq 50$ un < 80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ($Cl_{kr} \geq 30$ un < 50 ml/min) vai smagu nieru bojājumu ($Cl_{kr} < 30$ ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nav pieejami ibandronskābes farmakokinētikas dati pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav nozīmīgas lomas ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet tiek izvadīta ekskrēcijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību devas pielāgošana nav nepieciešama. Turklāt, tā kā terapeitiskā koncentrācijā ar olbaltumiem saistās aptuveni 87 % ibandronskābes, hipoproteinēmija smagas aknu slimības gadījumā klīniski nozīmīgi nepalielina brīvo zāļu koncentrāciju plazmā.

Gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Daudzvariantu analīzē nekonstatēja, ka vecums būtu neatkarīgs kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma faktors. Nieru darbība vājinās līdz ar vecumu – tas ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (skatīt nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

Pediātriskā populācija (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu)

Nav datu par ibandronskābes lietošanu pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska. Tāpat kā lietojot citus bifosfonātus, konstatēja, ka nieres ir galvenais sistēmiskās toksicitātes mērķorgāns.

Mutaģenēze/Kanceroģenēze

Kanceroģeniskas īpašības nenovēroja. Genotoksicitātes testos pierādījumus ibandronskābes ietekmei uz ģenētisko aktivitāti nekonstatēja.

Reproduktīvā toksicitāte

Intravenozi vai iekšķīgi ārstētām žurkām un trušiem nekonstatēja tiešu toksisku ibandronskābes ietekmi uz augli vai teratogēnisku iedarbību. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Ibandronskābes blakusparādības reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām bija šīs grupas zālēm (bifosfonātiem) raksturīgas. Tās ietver samazinātu implantācijas vietu skaitu, ietekmi uz dabīgām dzemdībām (distocija), palielinātu viscerālo pārmaiņu sastopamību (nieru blādiņas urīnvada sindroms) un zobu patoloģiju žurku F1 pēcnācējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Nātrija acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, ibandronskābes koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst atšķaidīt tikai ar izotonisku nātrija hlorīda vai 5 % glikozes šķīdumu.

Ibandronskābes koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalciju saturošiem šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas:

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atšķaidīšanas 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā vai 5% glikozes šķīdumā lietošanas laikā ir pierādīta 36 stundas 25°C un 2°C līdz 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C līdz 8°C, ja pagatavošana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml, stikla flakons (1. klase) ar etilēna tetrafluoretilēna gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un lavandas krāsas noņemamu aizsargvāciņu. Tas pieejams iepakojumā pa 1 flakonam ar 2 ml koncentrāta.

6 ml, stikla flakons (1. klase) ar etilēna tetrafluoretilēna gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un lavandas krāsas noņemamu aizsargvāciņu. Tas pieejams iepakojumā pa 1, 5 vai 10 flakoniem ar 6 ml koncentrāta.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 19. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, kas satur 3 mg ibandronskābes (*ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Katrs ml šķīduma satur 1 mg ibandronskābes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmēnopauzes periodā ar palielinātu lūzumu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pierādīta mugurkaula skriemeļu lūzumu riska samazināšana, nav pierādīta efektivitāte gūžas kaula kakliņa lūzumu novēršanā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pacientiem, kurus ārstē ar ibandronskābi, jāizsniedz lietošanas instrukcija un atgādinājuma kartīte pacientam.

Devas

Ibandronskābes ieteicamā deva ir 3 mg intravenozas injekcijas veidā, ievadot 15 - 30 sekunžu laikā, ik pēc trim mēnešiem.

Pacientiem papildus jāsaņem kalcijs un D vitamīns (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ja ir izlaista deva, injekcija jāievada, līdzko tas ir ērti. Pēc tam injekcijas jāieplāno ik pēc 3 mēnešiem, skaitot no pēdējās injekcijas veikšanas datuma.

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ibandronskābes ieguvuma/riska faktorus, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ibandronskābes injekciju nav ieteicams ievadīt pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis pārsniedz 200 μmol/l (2,3 mg/dl) vai kreatinīna klīrenss (noteiktais vai aprēķinātais) ir mazāks nekā 30 ml/min, jo ir pieejams ierobežots daudzums klīnisko datu no pētījumiem, kuros piedalījušies šādi pacienti (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ja seruma kreatinīns ir 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vai mazāks vai kreatinīna klīrenss (noteiktais vai aprēķinātais) ir 30 ml/min vai lielāks, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā > 65 gadiem)

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ibandronskābe nav piemērota lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, un ibandronskābe nav pētīta šajā populācijā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids:

Intravenozai lietošanai, ievada 15-30 sekunžu laikā, vienu reizi trīs mēnešos.

Drīkst ievadīt tikai intravenozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalcēmija

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošanas neveiksmes

Jāuzmanās, lai neievadītu ibandronskābes injekciju intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumu.

Hipokalcēmija

Ibandronskābe var izraisīt pārejošu kalcija līmeņa pazemināšanos serumā tāpat kā citi intravenozi ievadīti bisfosfonāti.

Pirms ibandronskābes injekciju terapijas uzsākšanas jānovērs esošā hipokalcēmija. Pirms ibandronskābes injekciju terapijas uzsākšanas efektīvi jāārstē arī citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi.

Visiem pacientiem papildus jāsaņem pietiekami daudz kalcija un D vitamīna.

Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Kad ibandronskābe tiek ievadīta intravenozas injekcijas veidā, jābūt iespējai nekavējoties nodrošināt atbilstošu medicīnisku palīdzību un kontroles pasākumus. Ja rodas anafilaktiska vai cita smaga paaugstinātas jutības/alergiska reakcija, injekcija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti, kuriem ir blakusslimības, vai kuri lieto zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt nieres, ārstēšanas gaitā regulāri jāpārbauda atbilstoši labas ārstēšanas prakses ieteikumiem.

Tā kā nav pietiekamas klīniskās pieredzes, ibandronskābes injekcijas nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis pārsniedz 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vai kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 30 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar sirds funkcijas traucējumiem

Pacientiem ar sirds mazspējas risku ir jāizvairās no pārmērīgas hidratācijas.

Žokļa osteonekroze

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri saņēma ibandronskābi osteoporozes ārstēšanai, ļoti reti novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas sākums vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek pacientiem ar nesadzijušu vaļēju mīksto audu bojājumu mutē.

Pirms ibandronskābes terapijas pacientiem ar vienaikus riska faktoriem ieteicama zobu izmeklēšana, profilaktiska zobu ārstēšana un individuāls ieguvuma-riska novērtējums.

Izvērtējot individuālo ŽON rašanās risku, jāņem vērā sekojošie riska faktori:

- zāļu iedarbība, kas inhibē kaulu resorbciju (lietojot stiprākas iedarbības zāles, ir lielāks risks), ievadišanas veids (lietojot parenterāli, ir lielāks risks) un kopējā kaulu resorbcijas terapijas deva;
- vēzis, vienlaikus pastāvošas slimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- vienlaicīgi lietotas terapijas: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija kaklam un galvai;
- nepietiekama mutes dobuma higiēna, zobu apkārtējo audu (periodonta) slimības, slikti pieguļošas zobu protēzes, zobu slimības anamnēzē, invazīvas zobu procedūras, piemēram, zobu ekstrakcijas.

Terapijas ar ibandronskābi laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, vai nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā ārsta un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar ibandronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Lietojot bisfosfonātus, saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirkšnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un

kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu.

Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Netipiski citu garo kaulu lūzumi

Ir ziņots arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un daži pacientiem rodas prodromas sāpes pirms pabeigta lūzuma. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar staigāšanas palīgīdzekļu ilgstošu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Ibandronskābes injekcija praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrēcijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta bioloģiskai pārveidei.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ibandronskābe ir paredzēta tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā. Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta neliela reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Ibandronskābi nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā pēc intravenozas ievadīšanas ibandronskābe konstatēta pienā nelielā koncentrācijā. Ibandronskābi nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas dienas devas, ibandronskābe samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka ibandronskābe neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās ziņotās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa osteonekroze, acu iekaisums (skatīt sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” un 4.4. apakšpunktu).

Biežāk ziņotās blakusparādības ir artralģija un gripai līdzīgi simptomi. Šie simptomi parasti radās pēc pirmās devas, bija neilgi, to intensitāte tika vērtēta kā viegla vai vidēji smaga un, turpinot terapiju, tie izzuda arī bez medikamentozas iejaukšanās (skatīt punktu „Gripai līdzīga slimība”).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā.

1. tabulā sniegts pilnīgs zināmo nevēlamo blakusparādību saraksts.

Ibandronskābes 2,5 mg dienā perorālās terapijas drošumu vērtēja 1251 pacientam, kurus novēroja četru ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā, un vairums pacientu bija no pivotālā trīs gadu ilga pētījuma par lūzumiem (MF 4411).

Pivotālā divu gadu pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (BM16550) kopējais intravenozo ibandronskābes 3 mg injekciju drošums ik pēc 3 mēnešiem un perorālās ibandronskābes 2,5 mg dienā drošums bija līdzīgs. Kopējā pacienšu daļa, kurām radās blakusparādības pēc viena un diviem gadiem, bija 26,0 % un 28,6 % ibandronskābes 3 mg injekciju lietošanas gadījumā ik pēc 3 mēnešiem. Vairumā nevēlamu reakciju gadījumu ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($> 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, kas radās sievietēm pēcmenopauzes vecumā, lietojot ibandronskābes 3 mg injekciju reizi 3 mēnešos vai 2,5 mg ibandronskābes dienā, III fāzes pētījumos BM16550 un MF4411 un pēc-reģistrācijas periodā.

Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		Astmas paasinājums	Paaugstinātas jutības reakcija	Anafilaktiska reakcija/šoks* †	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes				
Acu bojājumi			Acu iekaisums*†		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Flebīts/tromboflebīts			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Gastrīts, dispepsija, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, aizcietējums				
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi		Angioneirotiska tūska, sejas pietūkums/tūska, nātrene	Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	

Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztura traucējumi		Hipokalciēmija †			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija, skeleta-muskuļu sāpes, muguras sāpes	Kaulu sāpes	Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi†	Žokļa osteonekroze* † Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība)†	Netipiski citu garo kaulu, izņemot augšstilba kaulu, lūzumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga slimība*, nespēks	Reakcijas injekcijas vietā, astēnija			

*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Gripai līdzīga slimība

Gripai līdzīgas slimības gadījumi aprakstīti kā akūtās fāzes reakcijas vai simptomi, tostarp mialģija, artralģija, drudzis, drebuļi, nogurums, slikta dūša, ēstgribas zudums un kaulu sāpes.

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot ibandronskābi pēc-reģistrācijas periodā, saņemti ziņojumi par ŽON gadījumiem.

Netipiski subtrohanteriski un diafizāli augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģisko pētījumu pierādījumi liecina, ka ar ilgstošu bisfosfonātu terapiju pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai ir palielināts netipisku subtrohanterisku un diafizisku augšstilba kaula lūzumu risks, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizisku garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām ir ļoti zems.

Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par ibandronskābes injekcijas pārdozēšanas gadījumiem.

Nemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, pārdozēšana, lietojot intravenozi, var izraisīt hipokalcēmiju, hipofosfatēmiju un hipomagnēmiju. Klīniski nozīmīga kalcija, fosfora un magnija līmeņa pazemināšanās serumā jākorrigē, intravenozi ievadot attiecīgi kalcija glikonātu, kālija vai nātrija fosfātu un magnija sulfātu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05B A06

Darbības mehānisms

Ibandronskābe ir ļoti spēcīgs bisfosfonāts, kas pieder pie slāpekli saturošu bisfosfonātu grupas un darbojas selektīvi uz kaulaudiem, specifiski nomācot osteoklastu darbību un tieši neietekmējot kaula veidošanos. Tā neietekmē osteoklastu veidošanos. Ibandronskābe, mazinot palielināto kaulaudu noārdīšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā līdz pirmsmenopauzes līmenim, progresīvi palielina kaulaudu masu un mazina lūzumu rašanās biežumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ibandronskābes farmakodinamiskā darbība ir saistīta ar kaulaudu rezorbcijas nomākšanu. *In vivo* ibandronskābe novērš kaula destrukciju, kas eksperimentāli radīta ar dzimumdziedzeru darbības pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem. Jaunām (ātri augošām) žurkām tiek nomākta arī endogēnā kaulaudu rezorbcija, kā rezultātā, salīdzinot ar neārstētiem dzīvniekiem, palielinās normālu kaulaudu masa.

Dzīvnieku modeļi apstiprina, ka ibandronskābe ir ļoti stiprs osteoklastiskās darbības inhibitors. Augošām žurkām nekonstatēja mineralizācijas traucējumus, lietojot devas, kas pat 5000 reižu pārsniedz osteoporozes ārstēšanai nepieciešamo devu.

Lietojot zāles ilgstoši žurkām, suņiem un pērtiķiem – gan katru dienu, gan pārmaiņus (ar ilgstošiem zāļu nelietošanas starplaikiem), novēroja jaunu, normālas kvalitātes kaulaudu veidošanos un saglabātu vai palielinātu mehānisko izturību, lietojot pat toksiskas devas. Cilvēkam gan ikdienas, gan pārmaiņus ibandronskābes lietošanas ar 9 - 10 nedēļu zāļu nelietošanas starplaikiem efektivitāte apstiprināta klīniskā pētījumā (MF 4411), kurā ibandronskābei tika pierādīta pretlūzumu darbība.

Dzīvnieku modeļos ibandronskābe izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par no devas atkarīgu kaulaudu rezorbcijas nomākšanu, tostarp samazināja kaulaudu kolagēna sabrukšanas bioķīmisko marķieru (piemēram, dezoksipiridinolīna un krustenisko 1. tipa kolagēna N-telopeptīdu (NTX) koncentrāciju urīnā.

Gan ikdienas, gan pārmaiņus (ar 9 - 10 nedēļu zāļu nelietošanas starplaiku katrā ceturksnī) perorālas devas, kā arī intravenozas ibandronskābes devas pēcmenopauzes vecuma sievietēm izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par devas atkarīgu kaulu rezorbcijas nomākšanu.

Ibandronskābes intravenozās injekcijas pazemināja 1. tipa kolagēna alfa ķēdes C-telopeptīda (CTX) līmeni serumā 3 - 7 dienās no ārstēšanas sākuma un 3 mēnešos pazemināja osteokalcīna līmeni.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas pastiprinātā kaulu rezorbcija, kas saistīta ar pēcmenopauzes osteoporozi, atjaunojās patoloģiskajā pirmsārstēšanas ātrumā.

Kaulu biopsiju histoloģiskajā analīzē pēc pēcmenopauzes vecuma sieviešu ārstēšanas ar ibandronskābi 2,5 mg dienā un pārmaiņus ārstēšanas ar intravenozām devām līdz 1 mg ik pēc 3 mēnešiem divus un trīs gadus konstatēja normālas kvalitātes kaulus bez jebkādam mineralizācijas defektu pazīmēm. Arī

pēc divu gadu ārstēšanas ar ibandronskābes 3 mg injekcijām novēroja paredzēto kaulu apmaiņas samazinājumu, normālu kaulu kvalitāti un nenovēroja mineralizācijas defektus.

Klīniskā efektivitāte

Neatkarīgi riska faktori, piemēram, mazs KMB, vecums, iepriekšēji lūzumi, lūzumi ģimenes anamnēzē, izteikta kaulu noārdīšanās un mazs ķermeņa masas indekss, jāņem vērā, lai atklātu sievietes ar palielinātu osteoporotisku lūzumu risku.

Ibandronskābes 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem

Kaulu minerālvielu blīvums (KMB)

2 gadu randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, ne mazākas efektivitātes pētījumā (BM16550) pēcmenopauzes vecuma sievietēm (1386 sievietes 55 – 80 gadu vecumā) ar osteoporozi (mugurkaula jostas daļas KMB T-punktu skaits zem –2,5SN sākotnēji) pierādīts, ka ibandronskābes 3 mg intravenozās injekcijas, kas lietotas ik pēc 3 mēnešiem, ir vismaz tikpat efektīvas kā perorālā ibandronskābe 2,5 mg, lietojot katru dienu. Tas tika pierādīts gan primārajā analīzē pēc viena gada, gan apstiprinošajā analīzē pēc diviem gadiem (2. tabula).

Pētījuma BM16550 datu primārā analīze pēc viena gada un apstiprinājuma analīze pēc diviem gadiem parādīja, ka 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem devu lietošanas shēma nav sliktāka par 2,5 mg perorālo ikdienas devu lietošanas shēmu vidējās mugurkaulāja jostas daļas, kopējā gūžas, gūžas kaula kakliņa un trohantera KMB palielināšanās ziņā (2. tabula).

2. tabula: Vidējā relatīvā mugurkaulāja jostas daļas, kopējā gūžas, gūžas kaula kakliņa un trohantera KMB pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo pēc viena ārstēšanas gada (primārā analīze) un diviem ārstēšanas gadiem (grupa pēc protokola) pētījumā BM 16550.

	Viena gada dati pētījumā BM 16550		Divu gadu dati pētījumā BM 16550	
Vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo % [95 % TI]	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=377)	ibandronskābes 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem (N=365)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=334)	ibandronskābes 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem (N=334)
Mugurkaulāja jostas daļas L2-L4 KMB	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Kopējās gūžas KMB	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Gūžas kaula kakliņa KMB	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trohantera KMB	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Turklāt tika pierādīts, ka ibandronskābes 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem labāk nekā perorālā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina mugurkaulāja jostas daļas KMB prospektīvi plānotā analīzē pēc viena gada, $p<0,001$, un pēc diviem gadiem, $p<0,001$.

Mugurkaulāja jostas daļas KMB: 92,1 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, pēc viena gada ārstēšanas KMB palielinājās vai saglabājās (t. i., viņiem novēroja atbildreakciju), salīdzinot ar 84,9 % pacientu, kas saņēma perorāli 2,5 mg dienā ($p=0,002$). Pēc 2 ārstēšanas gadiem 92,8 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas, un 84,7 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg perorālo terapiju, mugurkaulāja jostas daļas KMB palielinājās vai saglabājās ($p=0,001$).

Kopējais gūžas KMB: 82,3 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, novēroja atbildes reakciju pēc viena gada, salīdzinot ar 75,1 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg dienā perorāli ($p=0,02$). Pēc 2 gadu ārstēšanas 85,6 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas, un 77,0 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg perorālo terapiju, kopējās gūžas KMB palielinājās vai saglabājās ($p=0,004$).

Pacientu daļa, kuriem pēc viena gada palielinājās vai saglabājās KMB gan mugurkaulāja jostas daļā, gan gūžā kopumā, bija 76,2 % 3 mg injekciju ik pēc 3 mēnešiem lietotāju grupā un 67,2 % 2,5 mg dienā iekšķīgi lietotāju grupā ($p=0,007$). Pēc diviem gadiem 80,1 % un 68,8 % pacientu atbilda šim kritērijam attiecīgi 3 mg ik pēc 3 mēnešiem injekciju grupā un 2,5 mg dienā grupā ($p=0,001$).

Kaulu apmaiņas bioķīmiskie marķieri

Klīniski nozīmīgu seruma CTX līmeņa pazemināšanos novēroja visos mērījumu laikos. Pēc 12 mēnešiem vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija –58,6 % intravenozo injekciju pa 3 mg ik pēc 3 mēnešiem lietošanas gadījumā un –62,6 % perorālas 2,5 mg ikdienas lietošanas gadījumā. Turklāt 64,8 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, tika definēti kā sasnieguši atbildes reakciju (definēta kā samazināšanās ≥ 50 % salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni), salīdzinot ar 64,9 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg dienā iekšķīgi. Seruma CTX samazinājums saglabājās 2 gadus, vairāk nekā puse pacientu tika uzskatīti par tādiem, kas sasnieguši atbildes reakciju abās ārstēšanas grupās.

Ņemot vērā BM 16550 pētījuma rezultātus, ibandronskābes 3 mg intravenozās injekcijas, ievadītas ik pēc 3 mēnešiem, varētu vismaz tikpat efektīvi kā perorālā devu lietošanas shēma ar ibandronskābi 2,5 mg dienā novērst lūzumus.

Ibandronskābes 2,5 mg ikdienas tabletes

Sākotnējā trīs gadu, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā lūzumu pētījumā (MF 4411) tika pierādīta statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu radiogrāfiski morfometrisku un klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanās (3. tabula). Šai pētījumā ibandronskābi vērtēja, lietojot to iekšķīgi pa 2,5 mg dienā un pa 20 mg pārmaiņus kā izpētes lietošanas shēmu. Ibandronskābi lietoja 60 minūtes pirms dienas pirmās maltītes vai šķidruma uzņemšanas (ievērojot neēšanas periodu pēc devas lietošanas). Pētījumā bija iesaistītas 55 – 80 gadus vecas sievietes, kurām menopauze bija vismaz 5 gadus, kurām mugurkaulāja jostas daļā KMB bija -2 – -5 SN zem pirmsmenopauzes vidējās vērtības (T-raksturlielums) vismaz vienā skriemelī [L1 – L4] un kurām bija 1 – 4 dominējoši mugurkaulāja lūzumi. Visas pacientes saņēma 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā. Efektivitāti vērtēja 2928 pacientēm. Lietojot 2,5 mg ibandronskābi dienā, konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos. Šī shēma mazināja jaunu radiogrāfisku mugurkaulāja lūzumu sastopamību par 62 % ($p = 0,0001$) 3 gadus ilga pētījuma laikā. Relatīvā riska mazināšanos par 61 % novēroja pēc 2 gadiem ($p = 0,0006$). Pēc 1 terapijas gada statistiski nozīmīgu atšķirību nesasniedza ($p = 0,056$). Pretlūzumu iedarbība saglabājās visu pētījuma laiku. Laika gaitā nekonstatēja iedarbības pavājināšanos.

Pēc 3 gadiem nozīmīgi samazinājās arī klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība – par 49 % ($p = 0,011$). Nozīmīgo ietekmi uz mugurkaulāja lūzumiem apstiprināja arī statistiski nozīmīga auguma saīsināšanās mazināšanās, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$).

3. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TI)

	Placebo (N = 974)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 977)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		62 % (40,9, 75,1)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		49 % (14,03, 69,49)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)

	Placebo (N = 974)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 977)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ibandronskābes terapeitisko iedarbību papildus vērtēja, veicot pacientu apakšgrupas analīzi, kuriem pētījuma sākumā KMB mugurkaulāja jostas daļā T-raksturlielums bija zem – 2,5 (4. tabula). Mugurkaulāja lūzumu riska mazināšanās bija ļoti līdzīga tai, kādu novēroja vispārējā populācijā.

4. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TI) pacientiem, kuriem pētījuma sākumā KMB T-raksturlielums bija zem – 2,5

	Placebo (N = 587)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 575)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		59 % (34,5, 74,3)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		50 % (9,49, 71,91)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

MF4411 pētījuma kopējā pacientu populācijā nenovēroja ne-mugurkaulāja lūzumu samazināšanos, tomēr ibandronskābes lietošana katru dienu bija efektīva augsta riska apakšgrupā (gūžas kaula kakliņa KMB T-raksturlielums < -3,0), kur novēroja ne-mugurkaulāja lūzuma riska samazināšanos par 69%.

Lietojot ibandronskābes 2,5 mg tabletes dienā perorāli, progresīvi palielinājās KMB mugurkaulājā un ne-mugurkaulāja vietās.

KMB palielināšanās mugurkaulāja jostas daļā pēc 3 gadiem bija 5,3 %, salīdzinot ar placebo, un 6,5 %, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Palielinājums gūžā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2.8 % gūžas kaula kakliņā, 3,4 % visā gūžā un 5,5 % trohanterā.

Kaulu noārdīšanās bioķīmiskie marķieri (piemēram, CTX urīnā un osteokalcīns serumā) mazinājās paredzētajā veidā līdz pirmsmenopauzes līmenim un maksimālais samazinājums tika sasniegts 3 – 6 mēnešu laikā, lietojot 2,5 mg ibandronskābes dienā.

Klīniski nozīmīgu kaula rezorbcijas bioķīmisko marķieru samazināšanos par 50 % novēroja jau 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 2,5 mg ibandronskābes.

Pediātriskā populācija (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu)

Ibandronskābes lietošana nav pētīta pediātriskā populācijā, tādēļ nav pieejami dati par efektivitāti un drošumu šai pacientu grupai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ibandronskābes primārā farmakoloģiskā ietekme uz kaulu nav tieši saistīta ar tās koncentrāciju plazmā, kā konstatēts dažādos pētījumos dzīvniekiem un cilvēkiem.

Pēc intravenozas 0,5 – 6 mg ievadīšanas ibandronskābes koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai.

Uzsūkšanās

Nav piemērojama.

Izkliede

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās kaulaudos vai tiek izvadīta ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais izklijes tilpums ir vismaz 90 l un aprēķinātā devas daļa, kas sasniedz kaulu, ir 40 - 50 % no cirkulējošās devas. Ar olbaltumiem cilvēka plazmā saistās aptuveni 85 - 87 % zāļu (noteikts *in vitro* terapeitiskā zāļu koncentrācijā), un tādēļ mijiedarbības iespēja citu medicīnisko produktu izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem ir maza.

Biotransformācija

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēka organismā.

Eliminācija

Ibandronskābe tiek izvadīta no asinsrites, uzsūcoties kaulos (pēcmenopauzes vecuma sievietēm aprēķināts, ka tas ir 40 – 50 %), atlikušais daudzums tiek izvadīts neizmainītā veidā caur nierēm.

Novērotā šķietamā pusperioda robežas ir plašas, šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 - 72 stundas. Aprēķinātie raksturlielumi pārsvarā ir pētījuma ilguma, izmantotās devas un analīzes metodes jutības funkcija, tāpēc patiesais terminālais pusperiods, domājams, ir stipri garāks – tāpat kā citiem bisfosfonātiem. Sākotnējais līmenis plazmā ātri samazinās līdz 10 % no maksimālās koncentrācijas 3 un 8 stundu laikā attiecīgi pēc intravenozas vai perorālas lietošanas.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām sievietēm pēcmenopauzes periodā) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzska, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo saistīšanos kaulos.

Sekrēcija neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Bez tam ibandronskābe neinhibē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

Farmakokinētika īpašās klīniskās situācijās

Dzimums

Ibandronskābes farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Rase

Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgām ibandronskābes izplatības atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejami ierobežoti dati par āfrikāniskas izcelsmes pacientiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ibandronskābes nieru klīrenss pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju ir lineāri saistīts ar kreatinīna klīrensu (KL_{kr}).

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (KL_{kr} 30 ml/min vai lielāks) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ($KL_{kr} < 30$ ml/min), kuri saņēma iekšķīgi 10 mg ibandronskābes dienā 21 dienu, koncentrācija plazmā bija 2 – 3 reizes augstāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, un ibandronskābes kopējais klīrenss bija 44 ml/min. Pēc 0,5 mg ibandronskābes intravenozas ievadīšanas kopējais, nieru un ne-nieru klīrenss cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju samazinājās attiecīgi par 67 %, 77 % un 50 %, bet pastiprinātas iedarbības dēļ panesamība nepasliktinājās. Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ ibandronskābi nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Ibandronskābes farmakokinētika tika vērtēta tikai nelielam skaitam pacientu ar nieru slimībām terminālā stadijā, ko ārstē ar hemodialīzi, tāpēc ibandronskābes farmakokinētika pacientiem, kuriem netiek veikta hemodialīze, nav zināma. Nelielā pieejamo datu apjoma dēļ ibandronskābi nedrīkst lietot visiem pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nav datu par ibandronskābes farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Aknām nav lielas nozīmes ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet izvadīta ekskrēcijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Veicot daudzpusīgu analīzi, nekonstatēja, ka vecums ir kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma neatkarīgs riska faktors. Tā kā nieru darbība pavājinās līdz ar vecumu, nieru darbība ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (skatīt nodaļu par nieru darbības traucējumiem).

Pediātriskā populācija (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu)

Nav datu par ibandronskābes lietošanu pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksisku iedarbību, piemēram, nieru bojājuma pazīmes suņiem, novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniski šie efekti nav būtiski.

Mutaģenēze/Kanceroģenēze

Kanceroģenāzes īpašības nekonstatēja. Genotoksicitātes testos ibandronskābei ģenētisku iedarbību nekonstatēja.

Reproduktīvā toksicitāte

Specifiski pētījumi par 3 mēnešu lietošanas shēmu nav veikti. Pētījumos ar ikdienas i.v. dozēšanas shēmu žurkām un trušiem ibandronskābes tiešu toksisku ietekmi uz augli vai teratogēnu iedarbību nekonstatēja. F₁ pēcnācējiem žurkām bija samazināts ķermeņa masas pieaugums. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Reproductīvās toksicitātes pētījumos citās žurkām novērotās ibandronskābes blakusparādības bija atbilstošas bisfosfonātu grupai. Tās ietver samazinātu implantācijas gadījumu skaitu, ietekmi uz dabiskām dzemdībām (dzemdību darbības traucējumi) un iekšējo orgānu pārmaiņu biežuma palielināšanos (nieru blādiņas urīnvada sindroms).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Ledus etiķskābe

Nātrijs acetāts trihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Ibandronskābes šķīdumu injekcijām nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalciju saturošiem šķīdumiem vai citām intravenozi ievadāmām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces, kuras izgatavotas no bezkrāsaina stikla, ar pelēku gumijas virzuļa aizbāzni un vāciņu, satur 3 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 1 adats injekcijām vai 4 pilnšļirces un 4 adatas injekcijām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Ja zāles ievada jau esošā intravenozās infūzijas sistēmā, infūzijas šķīdums drīkst būt tikai vai nu fizioloģiskais šķīdums, vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums. Tas attiecas arī uz šķīdumiem, ko izmanto savienojuma un citu iekārtu skalošanai.

Jebkuru neizmantoto šķīdumu injekcijām, šļirci un injekciju adatu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtējā vidē.

Stingri jāievēro šie norādījumi par šļirci un citu medicīnisku asu priekšmetu lietošanu un iznīcināšanu:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst lietot atkārtoti;
- lieciet visas izlietotās adatas un šļirces asām lietām paredzētā tvertnē (izmešanai paredzētā necaurduramā tvertnē);
- uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā vietā;
- izlietoto aso lietu tvertni nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem;
- iznīciniet pilnu tvertni saskaņā ar vietējām prasībām vai pēc Jūsu veselības aprūpes speciālista norādījumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 19. Novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Ibandronic acid Accord 2 mg un 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (onkoloģiskām indikācijām)

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām (osteoporozes indikācijām)

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka attiecībā uz žokļa osteonekrozi tiek ieviesta pacienta atgādinājuma kartīte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ibandronic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir 2 mg ibandronskābes (nātrija ibandronāta monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons (2 mg/2 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai, infūzijai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Par uzglabāšanas laiku pēc zāļu atšķaidīšanas lasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/798/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

[Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ibandronic Acid Accord 2 mg sterils koncentrāts
ibandronic acid
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 mg/2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ibandronic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir 6 mg ibandronskābes (nātrija ibandronāta monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons (6 mg/6 ml)
5 flakoni (6 mg/6 ml)
10 flakoni (6 mg/6 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai, infūzijai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Par uzglabāšanas laiku pēc zāļu atšķaidīšanas lasiet lietošanas instrukcijā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ibandronic Acid Accord 6 mg sterils koncentrāts
ibandronic acid
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6mg/6 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Ibandronic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, kas satur 3 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, ledus etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšļircē + 1 injekciju adata
4 pilnšļircēs + 4 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Tikai intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/798/005 1 pilnšļirce
EU/1/12/798/006 4 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ibandronic acid Accord 3 mg injekcija
ibandronic acid
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

ibandronic acid

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ibandronic Acid Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Ibandronic Acid Accord lietošanas
3. Kā lietot Ibandronic Acid Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ibandronic Acid Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ibandronic Acid accord un kādam nolūkam tās lieto

Ibandronic Acid Accord satur aktīvo vielu ibandronskābi. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par bifosfonātiem.

Ibandronic Acid Accord paredzēts pieaugušajiem un Jums nozīmēts tādēļ, ka Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies kaulos (to sauc par kaulu „metastāzēm”).

- Tas palīdz nepieļaut Jūsu kaulu lūzumus.
- Tas palīdz nepieļaut citas kaulu patoloģijas, kuru dēļ var būt vajadzīga operācija vai staru terapija.

Ibandronic Acid Accord Jums var būt nozīmēts arī tādēļ, ka Jūsu asinīs audzēja dēļ ir paaugstināta kalcija jonu koncentrācija.

Ibandronic Acid Accord iedarbība samazina kaulu zaudēto kalcija daudzumu. Tas palīdz apturēt Jūsu kaulu trauslumu.

2. Kas Jums jāzina, pirms Ibandronic Acid Accord lietošanas

Nelietojiet Ibandronic Acid Accord šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs vai kādreiz tāds bijis.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, Jums nav atļauts saņemt šīs zāles. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Ibandronic Acid Accord saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc reģistrācijas periodā ļoti reti saņemti ziņojumi par blakusparādību, kuru sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums) pacientiem, kuri saņēma ibandronskābi, lai ārstētu ar vēzi saistītas slimības. ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi mēģināt novērst ŽON rašanos, jo tas ir sāpīgs stāvoklis, kas var būt grūti ārstējams. Lai samazinātu risku saslimt ar žokļa osteonekrozi, Jums jāievēro daži piesardzības pasākumi.

Pirms ārstēšanas saņemšanas, pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja:

- Jums ir kādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība, vai plānota zoba ekstrakcija;

- Jūs nesaņemat regulāru zobu aprūpi vai Jums ilgu laiku nav bijusi zobu pārbaude;
- Jūs esat smēķētājs (jo tas var palielināt zobu problēmu risku);
- Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar bifosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu slimības);
- Jūs lietojat zāles, kuras sauc kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ibandronskābi, ārsts var Jums pieprasīt veikt zobu pārbaudi.

Kamēr Jūs ārstē, Jums jā rūpējas par labu mutes dobuma higiēnu (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jā dodas uz regulārām mutes dobuma veselības pārbaudēm. Ja Jūs lietojat zobu protēzes, Jums ir jā nodrošina, ka tās pareizi pieguļ. Ja saņemat zobu ārstēšanu vai Jums tiks veikta zobu ķirurģiskā operācija (piemēram, zobu ekstrakcijas), informējiet ārstu par zobu ārstēšanu un pastāstiet zobārstam, ka Jūs ārstē ar ibandronskābi.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, piemēram, zobu kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Ir ziņots arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un apakšstilba kaula (stilba kaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronātu. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem lūzuma zonā rodas sāpes pirms pabeigta lūzuma.

Pirms Ibandronic Acid Accord saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir alerģija pret kādiem citiem bifosfonātiem.
- ja Jūsu organismā ir augsts vai zems D vitamīna, kalcija vai kādas citas minerālvielas līmenis.
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- ja Jums ir sirds darbības traucējumi un ārsts ieteicis Jums ierobežot ikdienas šķidruma patēriņu.

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstītas nopietnas, dažkārt letālas alerģiskas reakcijas, dažkārt ar letālu iznākumu.

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, piemēram, elpas trūkums/ apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta rīklē, mēles tūska, reibonis, ģībšanas sajūta, sejas pietvīkums vai tūska, izsitumi uz ķermeņa, slikta dūša un vemšana, Jums par to nekavējoties jābrīdina savs ārsts vai medicīnas māsa (skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Ibandronic Acid Accord nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Ibandronic Acid Accord

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka Ibandronic Acid Accord var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Turklāt arī dažas citas zāles var ietekmēt Ibandronic Acid Accord iedarbību.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam par to, ka injekciju veidā saņemat tā saukto “aminoglikozīdu” tipa antibiotiskos līdzekļus, piemēram, gentamicīnu. Tas nepieciešams tādēļ, ka gan aminoglikozīdi, gan Ibandronic Acid Accord var samazināt kalcija daudzumu Jūsu asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat saņemt Ibandronic Acid Accord, ja esat grūtniece, ja plānojat grūtniecību vai ja barojat bērnu ar krūti. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Ibandronic Acid Accord neietekmē vai nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja

vēlaties vadīt transportlīdzekli, apkalpot iekārtas vai strādāt ar instrumentiem, vispirms konsultējieties ar savu ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

3. Kā lietot Ibandronic Acid Accord

Šo zāļu saņemšana

- Parasti Ibandronic Acid Accord ievada ārsts vai kāds cits medicīnas darbinieks, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.
- Tas infūzijas veidā jāievada Jūsu vēnā.

Kamēr saņemsiet Ibandronic Acid Accord, Jūsu ārsts var regulāri veikt Jūsu asins analīzes. Tās nepieciešamas tādēļ, lai pārbaudītu, vai saņemat pareizu šo zāļu daudzumu.

Cik daudz šo zāļu jāsaņem

Atkarībā no Jūsu slimības ārsts izlems, cik daudz Ibandronic Acid Accord Jums jāsaņem.

Ja Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies Jūsu kaulos, ieteicamā deva ir 6 mg ik pēc 3 - 4 nedēļām, ievadot vismaz 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Ja audzēja dēļ Jūsu asinīs ir paaugstināts kalcija līmenis, atkarībā no Jūsu slimības smaguma ieteicamā deva ir 2 mg vai 4 mg vienreizējas devas veidā. Šīs zāles jāievada Jūsu vēnā divas stundas ilgas infūzijas veidā. Nepietiekamas atbildreakcijas vai Jūsu slimības recidīva gadījumā var apsvērt atkārtotas devas lietošanu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var pielāgot devu un intravenozās infūzijas ilgumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut gan ne visiem tās izpaužas.

Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām nopietnajām nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar medicīnas māsu vai ārstu – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums;
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smaga žokļa bojājuma (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss, un/vai ausu infekcija. Tās varētu būt kaulu bojājumu pazīmes ausī.
- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, Iespējams, ka Jums radusies nopietna, iespējams, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (skatīt 2. punktu).
- nopietnas ādas blakusparādības.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- astmas lēkme.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, diskomforta sajūta un nespēks, kā arī kaulu, muskuļu un locītavu sāpes. Šie simptomi parasti izzūd dažu stundu vai dienu laikā. Ja kāds no šiem simptomiem kļūst traucējošs vai ir ilgāk nekā pāris dienas, konsultējieties ar medmāsu vai ārstu;
- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās;
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana vai caureja;
- zema kalcija vai fosfātu jonu koncentrācija Jūsu asinīs;
- asins analīžu rezultātu, piemēram, gamma glutamiltransferāzes vai kreatinīna koncentrācijas izmaiņas;
- sirds ritma traucējumu veids, ko sauc par „Hisa kūlīša zara blokādi”;
- sāpes kaulos vai muskuļos;
- galvassāpes vai reiboņa/vājuma sajūta;
- slāpes, rīkles iekaisums vai garšas sajūtas izmaiņas;
- kāju vai pēdu tūska;
- locītavu sāpes, artrīts vai citas locītavu patoloģijas;
- epitēlijķermenīšu darbības traucējumi;
- zilumi;
- infekcijas;
- acu bojājums, ko sauc par kataraktu;
- ādas patoloģijas;
- zobu patoloģijas.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- trīce vai drebuļi;
- pārāk izteikta ķermeņa temperatūras pazemināšanās (hipotermija);
- stāvokļi, kas skar Jūsu smadzeņu asinsvadus un ko sauc par „cerebrovaskulāriem traucējumiem” (insults vai galvas smadzeņu asiņošana);
- sirdsdarbības un asinsrites traucējumi (tostarp arī sirdsklauves, sirdslēkme, hipertensija (paaugstināts asinsspiediens) un vēnu varikoze);
- asins formelementu skaita izmaiņas (anēmija);
- augsta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs;
- šķidruma uzkrāšanās organismā un tūska („limfātiskā tūska”);
- šķidruma uzkrāšanās plaušās;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, „gastroenterīts” vai „gastrīts”;
- žultsakmeņi;
- nespēja urinēt, cistīts (urīnpūšļa iekaisums);
- migrēna;
- nervu sāpes, nervu saknīšu bojājumi;
- kurlums;
- pastiprināta skaņas, garšas vai taustes jutība, ožas sajūtas izmaiņas;
- apgrūtināta rīšana;
- čūlas mutes dobumā, lūpu tūska (lūpu iekaisums un plaisāšana), piena sēnīte mutes dobumā;
- ādas nieze vai tirpšana ap muti;
- sāpes iegurnī, izdalījumi no maksts, nieze vai sāpes makstī;
- ādas izaugumi, ko sauc par „labdabīgiem ādas jaunveidojumiem”;
- atmiņas zudums;
- miega traucējumi, spriedzes sajūta, emocionāla nestabilitāte vai noskaņojuma svārstības;
- ādas izsitumi;
- matu izkrišana;
- trauma vai sāpes injekcijas vietā;
- ķermeņa masas samazināšanās;

- cistas nierēs (ar šķidrumu pildīti maisiņi nierēs).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ibandronic Acid Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc atšķaidīšanas 0,9 % nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumā ir pierādīta 36 stundas 25°C un 2°C – 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ibandronic Acid Accord satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe.
Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
 Viens flakons ar 2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 2 mg ibandronskābes (kas atbilst 2,25 mg nātrija ibandronāta monohidrāta).
Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
 Viens flakons ar 6 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 6 mg ibandronskābes (kas atbilst 6,75 mg nātrija ibandronāta monohidrāta).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām.

Ibandronic Acid Accord ārējais izskats un iepakojums

Ibandronic Acid Accord ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Bezkrāsains, caurspīdīgs šķīdums.

Tas tiek piegādāts stikla flakonā (1. klase) ar gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un noņemamu aizsargvāciņu.

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 2 ml koncentrāta. Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 6 ml koncentrāta. Tas pieejams iepakojumos pa 1, 5 un 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Deva: Skeleta pārmaiņu profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos

Ieteicamā deva skeleta pārmaiņu novēršanai pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos ir 6 mg intravenozi, ievadot ik pēc 3 – 4 nedēļām. Deva jāievada vismaz 15 minūšu ilgas infūzijas veidā.

Pacienti ar nieru bojājumu

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ($Cl_{kr} \geq 50$ un < 80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ($Cl_{kr} \geq 30$ un < 50 ml/min) vai smagu nieru bojājumu ($Cl_{kr} < 30$ ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, jāievēro šādi ieteikumi par devu lietošanu:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Deva	Infūzijas tilpums ¹ un laiks ²
≥ 50 $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml of concentrate for solution for infusion)	100 ml 15 minūtēs
≥ 30 $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā
< 30	2 mg (2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā

¹ 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums vai 5 % glikozes šķīdums

² Lietošana ik pēc 3 – 4 nedēļām

15 minūšu infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar $Cl_{kr} < 50$ ml/min.

Deva: Audzēja izraisīta hiperkalcēmija ārstēšanai

Ibandronic Acid Accord parasti ievada slimnīcas apstākļos. Devu nosaka ārsts, ņemot vērā tālāk minētos faktorus.

Pirms ārstēšanas ar Ibandronic Acid Accord pacientam jābūt pietiekami rehidrētam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu. Jāņem vērā hiperkalciēmijas smaguma pakāpe un audzēja veids. Vairumam pacientu ar smagu hiperkalciēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā* ≥ 3 mmol/l jeb ≥ 12 mg/dl) pietiekama vienreizējā deva ir 4 mg. Pacientiem ar vidēji stipru hiperkalciēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā < 3 mmol/l jeb < 12 mg/dl) efektīvā deva ir 2 mg. Lielākā klīniskos pētījumos izmantotā deva bijusi 6 mg, taču šāda deva neuzlabo iedarbību.

* Piezīme: Pēc albumīna koriģētu kalcija koncentrāciju serumā aprēķina šādi:

$$\begin{aligned} \text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mmol/l)} &= \text{kalcija līmenis serumā (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumīns (g/l)}] + 0,8 \\ \text{jeb} \\ \text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mg/dl)} &= \text{kalcija līmenis serumā (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumīns (g/dl)}]. \end{aligned}$$

Lai pārietu no pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā mmol/l uz mg/dl, rezultāts jāreizina ar 4.

Vairumā gadījumu paaugstinātu kalcija līmeni serumā var normalizēt 7 dienās. Laika mediāna līdz recidīvam (pēc seruma albumīna koriģēta seruma kalcija atkārtota paaugstināšanās > 3 mmol/l) ar 2 mg vai 4 mg devām bija 18 – 19 dienas. Ar 6 mg devu laika mediāna līdz recidīvam bija 26 dienas.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

Ibandronic Acid Accord koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ievada vēnā infūzijas veidā.

Šim nolūkam flakona saturu lieto, kā norādīts turpmāk:

- Skeleta traucējumu profilaksei pacientēm ar krūts vēzi vai metastāzēm kaulos – to pievieno 100 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 100 ml 5 % glikozes šķīduma un ievada infūzijas veidā vismaz 15 minūšu laikā. Skatīt arī iepriekšējo apakšpunktu par pacientiem ar nieru bojājumu.
- Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai - to pievieno 500 ml nātrija hlorīda izotoniska šķīduma vai 500 ml 5 % glikozes šķīduma un ievada infūzijas veidā 2 stundu laikā.

Piezīme:

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Ibandronic Acid Accord koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst jaukt kopā tikai ar nātrija hlorīda izotonisku šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu. Ibandronic Acid Accord koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst jaukt kopā ar kalciju saturošiem šķīdumiem.

Atšķaidījumi ir domāti vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez nogulsņiem.

Zāles ieteicams lietot tūlīt pēc atšķaidīšanas (skatīt šīs instrukcijas 5. punktu “Kā uzglabāt Ibandronic Acid Accord”).

Ibandronic Acid Accord koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada intravenozas infūzijas veidā. Jāuzmanās, lai Ibandronic Acid Accord koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai neievadītu intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumus.

Lietošanas biežums

Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai Ibandronic Acid Accord koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai parasti ievada vienreizējas infūzijas veidā.

Skeleta pārmaiņu profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos Ibandronic Acid Accord infūzijas veic atkārtoti ik pēc 3 – 4 nedēļām.

Ārstēšanas ilgums

Ierobežots pacientu skaits (50 pacientu) hiperkalcēmijas gadījumā ir saņēmuši otru infūziju. Atkārtotu lietošanu var piemērot recidivējošas hiperkalcēmijas vai nepietiekamas efektivitātes gadījumā.

Pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos Ibandronic Acid Accord infūzijas jāveic ik pēc 3 – 4 nedēļām. Klīniskos pētījumos terapija turpināta līdz 96 nedēļām ilgi.

Pārdozēšana

Līdz šim nav pieredzes par akūtu saindēšanos ar Ibandronic Acid Accord koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Tā kā preklīniskos pētījumos ar lielām devām konstatēts, ka toksicitātes mērķorgāni ir gan nieres, gan aknas, jākontrolē nieru un aknu darbība.

Klīniski nozīmīga hipokalcēmija (ļoti zems kalcija līmenis serumā) ir jākorrigē, intravenozi ievadot kalcija glikonātu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē Ibandronic acid

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ibandronic acid Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ibandronic acid Accord ievadīšanas
3. Kā lietot Ibandronic acid Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ibandronic acid Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ibandronic acid Accord un kādam nolūkam to lieto

Ibandronic acid Accord injekcijas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bisfosfonātiem. Tas satur aktīvo vielu ibandronskābi.

Ibandronic acid Accord var novērst kaulu masas zudumu, pārtraucot turpmāku kaulu masas zudumu un palielinot kaulu masu lielākajai daļai sieviešu, kas to lieto, pat ja viņas nevarēs redzēt vai sajūst atšķirību. Ibandronic acid Accord var palīdzēt samazināt kaulu lūzumu risku. Novērota mugurkaula, bet ne gūžas kaula lūzumu riska samazināšanās.

Ibandronic acid Accord injekcijas Jums ir parakstītas pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, jo Jums ir palielināts kaulu lūzumu risks. Osteoporoze gadījumā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Osteoporoze bieži sastopama sievietēm pēc menopauzes. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc sintezēt sievišķo hormonu estrogēnu, kas nodrošina skeleta veselību.

Jo agrāk sievietei iestājas menopauze, jo lielāks ir lūzumu risks osteoporozes gadījumā.

Citi faktori, kas var palielināt lūzumu risku, ir:

- nepietiekams kalcija un D vitamīna daudzums uzturā,
- cigarešu smēķēšana vai pārmērīga alkohola lietošana,
- nepietiekama staigāšana vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes trūkums,
- osteoporoze ģimenes anamnēzē.

Arī **veselīgs dzīvesveids** palīdzēs Jums gūt maksimālu guvumu no ārstēšanas. Tas ietver:

- sabalansētu, ar kalciju un D vitamīnu bagātu uzturu,
- staigāšanu vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes,
- nesmēķēšanu un nelietot pārāk daudz alkohola.

2. Kas Jums jāzina pirms Ibandronic acid Accord ievadīšanas

Neievadīt Ibandronic acid Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir vai agrāk ir bijis zems kalcija līmenis asinīs. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti saņemti ziņojumi par blakusparādību, kuru sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums) pacientiem, kuri saņēma ibandronskābi, lai ārstētu osteoporozi. ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi mēģināt novērst ŽON rašanos, jo tas ir sāpīgs stāvoklis, kas var būt grūti ārstējams. Lai samazinātu risku saslimt ar žokļa osteonekrozi, Jums jāievēro daži piesardzības pasākumi.

Ir ziņots arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un apakšstilba kaula (stilba kaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronātu. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem lūzuma zonā rodas sāpes pirms pabeigta lūzuma.

Pirms ārstēšanas saņemšanas, pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja:

- Jums ir kādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība, vai plānota zoba ekstrakcija;
- Jūs nesaņemat regulāru zobu aprūpi vai Jums ilgu laiku nav bijusi zobu pārbaude;
- Jūs esat smēķētājs (jo tas var palielināt zobu problēmu risku);
- Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar bifosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu slimības);
- Jūs lietojat zāles, kuras sauc kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ibandronskābi, ārsts var Jums pieprasīt veikt zobu pārbaudi.

Kamēr Jūs ārstē, Jums jā rūpējas par labu mutes dobuma higiēnu (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jā dodas uz regulārām mutes dobuma veselības pārbaudēm. Ja Jūs lieto zobu protēzes, Jums ir jānodrošina, ka tās pareizi pieguļ. Ja saņemat zobu ārstēšanu vai Jums tiks veikta zobu ķirurģiskā operācija (piemēram, zobu ekstrakcijas), informējiet ārstu par zobu ārstēšanu un pastāstiet zobārstam, ka Jūs ārstē ar ibandronskābi.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, piemēram, zobu kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Dažiem pacientiem Ibandronic acid Accord intravenozo injekciju lietošanas laikā ir jābūt īpaši uzmanīgiem. Pirms Ibandronic acid Accord lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai agrāk bijuši nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai nepieciešama dialīze, vai Jums ir kāda cita slimība, kas var ietekmēt Jūsu nieres;
- ja Jums ir minerālvielu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts).
- Ārstēšanas laikā ar Ibandronic acid Accord Jums papildus jālieto kalcijš un D vitamīns. Ja Jūs to nevarat izdarīt, Jums ir jāpasaka ārstam.
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi un ārsts ieteicis Jums ierobežot ikdienas šķidruma patēriņu.

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstītas nopietnas alerģiskas reakcijas, dažkārt ar letālu iznākumu.

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, piemēram, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta rīklē, mēles tūska, reibonis, gībšanas sajūta, sejas pietvīkums vai tūska, izsitumi uz ķermeņa, slikta dūša un vemšana, Jums par to nekavējoties jābrīdina savs ārsts vai medicīnas māsa (skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Ibandronic acid Accord nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Ibandronic acid Accord

Pastāstiet ārstam, medicīnas mātai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ibandronic acid Accord ir paredzēta tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes, kurām var iestāties grūtniecība. Nelietojiet Ibandronic acid Accord, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Ibandronic acid Accord neietekmē vai nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ibandronic acid Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā (3 ml), būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ibandronic acid Accord

Ieteicamā Ibandronic acid Accord intravenozo injekciju deva ir 3 mg (1 pilnšļirce) reizi trijos mēnešos.

Injekciju vēnā veic ārsts vai kvalificēts/apmācīts medicīnas darbinieks. Neievadiet injekciju sev pati!

Šķīdumu injekcijām drīkst ievadīt tikai vēnā un nekur citur ķermenī.

Ibandronic acid Accord ilgstoša lietošana

Lai šī ārstēšana būtu visiedarbīgākā, ir svarīgi saņemt injekcijas ik pēc 3 mēnešiem tik ilgi, kamēr ārsts to iesaka. Ibandronic acid Accord var ārstēt osteoporozi tikai tikmēr, kamēr Jūs turpināt ārstēšanu, pat ja Jūs nemanīsiet vai nejutīsiet nekādu atšķirību. Ja Jūs lietojat Ibandronic acid Accord 5 vai vairāk gadus, konsultējieties ar savu ārstu par nepieciešamību turpināt Ibandronic acid Accord lietošanu.

Jums ir jālieto arī kalcija un D vitamīna preparāti, kā to ieteicis ārsts.

Ja esat lietojis Ibandronic acid Accord vairāk nekā noteikts

Jums var pazemināties kalcija, fosfora un magnija līmenis asinīs. Ārsts var rīkoties, lai novērstu šīs pārmaiņas, un ievadīt injekcijas, kas satur šīs minerālvielas.

Ja esat aizmirsis lietot Ibandronic acid Accord

Jums ir jāsarunā tikšanās, lai pēc iespējas ātrāk saņemtu nākamo injekciju. Pēc tam turpiniet saņemt injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, rēķinot no pēdējās injekcijas saņemšanas datuma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Uzreiz pastāstiet medicīnas māsai vai ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu;
- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums (ja ilgstošs);
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smagu žokļa bojājumu (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss, un/vai ausu infekcija. Tās varētu būt kaulu bojājumu pazīmes ausī.
- nopietna, iespējami, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (skatīt 2. punktu).
- nopietnas ādas blakusparādības.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vēdera sāpes (piemēram, gastrīts), gremošanas traucējumi, slikta dūša, caureja vai aizcietējums;
- muskuļu, locītavu vai muguras sāpes;
- noguruma sajūta un izsīkums;
- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, slikta pašsajūta, kaulu sāpes un sāpīgi muskuļi un locītavas. Konsultējieties ar medmāsu vai ārstu, ja kāda no šīm izpausmēm kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā pāris dienas;
- izsitumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- vēnas iekaisums;
- sāpes vai savainojums injekcijas vietā;
- zema kalcija līmeņa asinīs (hipokalcēmijas) simptomi, tostarp muskuļu krampji vai spazmas un/vai tirpšanas sajūta pirkstos vai ap muti;
- kaulu sāpes;
- vājuma sajūta;
- astmas lēkmes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ibandronic acid Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Ibandronic acid Accord pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un šļirces marķējuma pēc “Derīgs līdz” /“EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Cilvēkam, kurš ievadījis injekciju, jāizmet neizlietotā šķīduma daļa, kā arī šļirce un adats jāievieto piemērotā atkritumu tvertnē.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ibandronic acid Accord satur

- Viena pilnšļirce ar 3 ml šķīduma satur 3 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

- Katrs ml šķīduma satur 1 mg ibandronskābes.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, etiķskābe, nātrijs acetāta trihidrāts un ūdens injekcijām.

Ibandronic acid Accord ārējais izskats un iepakojums

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums pilnšļircēs. Katra pilnšļirce satur 3 ml šķīduma. Ibandronic acid Accord ir pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļircei un 1 adatai un 4 pilnšļircēm un 4 injekciju adatām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Vairāk informācijas, lūdzu, meklējiet zāļu aprakstā.

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīduma injekcijām pilnšļircē ievadīšana

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē jāievada intravenozi 15 - 30 sekundēs.

Šķīdums ir kairinošs, tāpēc svarīgi ir precīzi ievērot intravenozās ievadīšanas ceļu. Ja nejauši injicējat audos ap vēnu, pacients var sajust vietēju kairinājumu, sāpes un iekaisumu injekcijas vietā.

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdumu injekcijām pilnšļircē **nedrīkst** sajaukt ar kalciju saturošiem šķīdumiem (piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, heparīna kalcija sāli) vai citām intravenozi ievadāmām zālēm. Ja Ibandronic acid Accord ievada jau ievietotā i.v. infūzijas sistēmā, i.v. infūzijas šķīdums drīkst būt tikai vai nu fizioloģiskais šķīdums, vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums.

Aizmirsta deva

Ja ir aizmirsts ievadīt devu, injekcija jāveic, līdzko tas ir ērti. Pēc tam injekcijas jāieplāno ik pēc 3 mēnešiem, sākot no pēdējās injekcijas datuma.

Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par Ibandronic acid Accord pārdozēšanas ārstēšanu.

Ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, intravenoza pārdozēšana var izraisīt hipokalciēmiju, hipofosfatēmiju un hipomagniēmiju, kas var izraisīt parestēziju. Smagos gadījumos var būt nepieciešama i/v kalcija glikonāta, kālija vai nātrijs fosfāta un magnija sulfāta infūzija piemērotās devās.

Vispārēji ieteikumi

Ibandronic acid Accord 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē var izraisīt pārejošu kalcija raksturlielumu pazemināšanos serumā tāpat kā citi intravenozi ievadīti bisfosfonāti.

Hipokalciēmija un citi kaulu un minerālvielu vielmaiņas traucējumi jānovērtē un efektīvi jāārstē pirms Ibandronic acid Accord injekciju terapijas uzsākšanas. Visiem pacientiem noteikti jālieto kalcijš un D vitamīns pietiekamās devās. Visiem pacientiem papildus jāsaņem kalcijš un D vitamīns.

Pacienti ar blakusslimībām, vai kuri lieto zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt nieres, ārstēšanas laikā regulāri jāpārbauda saskaņā ar labas ārstēšanas prakses ieteikumiem.

Neizlietotais šķīdums injekcijām, šļirce un adats jālikvidē atbilstoši vietējām prasībām.