|  |
| --- |
| Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Ibandronic acid Accord a sú v ňom  sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o liekuViac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibandronic-acid-accord>  |

**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Ibandronic Acid Accord 2 mg infúzny koncentrát

Ibandronic Acid Accord 6 mg infúzny koncentrát

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna injekčná liekovka s obsahom 2 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 2 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli).

Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Bezfarebný, číry roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Kyselina ibandrónová je indikovaná u dospelých na

- Prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

- Liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom s metastázami alebo bez metastáz

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Pacienti liečení kyselinou ibandrónovou majú dostať písomnú informáciu pre použvateľov a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Liečbu kyselinou ibandrónovou majú zahájiť len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

*Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami*

Odporúčaná dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg , ktorá sa podáva formou intravenóznej injekcie každé 3 – 4 týždne. Podávanie dávky prostredníctvom infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Kratší (t.j. 15 min) čas podávania infúzie sa má použiť len u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Nie sú k dispozícii dostupné údaje charakterizujúce použitie kratšieho času podávania infúzie u pacientov, u ktorých je hodnota klírensu kreatinínu nižšia ako 50 ml/min. Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy časť *Pacienti s poruchou funkcie obličiek* (pozri časť 4.2) kvôli odporúčaniam pre dávkovanie a podávanie v tejto skupine pacientov.

*Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom*

Pred liečbou kyselinou ibandrónovou má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom

chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň závažnosti hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s osteolytickými kostnými metastázami si vyžadujú nižšie dávky ako pacienti s humorálnym typom hyperkalciémie. U väčšiny pacientov so závažnou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného albumínom\* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) vystačí jednorazová dávka 4 mg. U pacientov so stredne závažnou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného albumínom < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických skúšaniach, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

\*Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované albumínom sa vypočítajú nasledovným spôsobom:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Koncentrácia vápnika v sérekorigovaného albumínom (mmol/l) | = | vápnik v sére (mmol/l) –[0,02 x albumín(g/l)] + 0,8 |
| **Alebo** |
| Koncentrácia vápnika v sére korigovaného albumínom (mg/dl) | = | vápnik v sére (mg/dl) + 0,8 x [4 – albumín (g/dl)] |
| Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného albumínom z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.  |

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére na normálnu hladinu v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného albumínom nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu. Infúzny koncentrát kyseliny ibandrónovej sa má podávať vo forme intravenóznej infúzie po dobu minimálne 2 hodín.

Osobitné skupiny populácie

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledovné odporúčania (pozri časť 5.2):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klírens kreatinínu (ml/min.) | Dávkovanie | Objem infúzie 1 a čas 2 |
| ≥ 50 CLcr < 80 | 6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu) | 100 ml po dobu 15 minút |
| ≥ 30 CLcr < 50 | 4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu) | 500 ml po dobu 1 hodiny |
| < 30 | 2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu) | 500 ml po dobu 1 hodiny |

1 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

2 Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s CLCr < 50 ml/min.

*Starší ľudia (vo veku > 65 rokov)*

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny ibandrónovej u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Obsah injekčnej liekovky sa má použiť nasledovne:

* Prevencia skeletálnych udalostí – pridáva sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného

alebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 15 minút. Pozri tiež vyššie

uvedenú časť týkajúcu sa dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

* Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom – pridáva sa k 500 ml izotonického roztoku

chloridu sodného alebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 2 hodiny.

Len na jednorazové použitie. Použiť sa má len číry roztok, ktorý neobsahuje žiadne čiastočky. Infúzny koncentrát kyseliny ibandrónovej sa má podávať formou intravenóznej infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa infúzny koncentrát kyseliny ibandrónovej nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

**4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

- Hypokalciémia

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacienti s poruchami kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby kyselinou ibandrónovou v prípade kostných metastáz sa má účinne liečiť hypokalciémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok.

U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú prijímať doplnky s obsahom vápnika

a/alebo vitamínu D.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych udalostí, boli hlásené u pacientov liečených

intravenózne podávanou kyselinou ibandrónovou.

Pri podávaní intravenóznej injekcie kyseliny ibandrónovej má byť k dispozícii vhodná lekárska pomoc a zabezpečené zodpovedajúce monitorovanie pacienta. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti/alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa veľmi zriedkavo zaznamenala po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandrónovú na liečbu onkologických indikácií (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach.

Preventívnu zubnú prehliadku a individuálne posúdenie pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou kyselinou ibandrónovou u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení rizika osteonekrózy čeľuste u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledovné rizikové faktory:

* účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu kostí (vyššie riziko pri silne účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri parentálnom podaní) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí,
* rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie,
* súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.

Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, nedostatočne sediaci umelý chrup, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby kyselinou ibandrónovou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek orálne symptómy, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé vriedky alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať opatrne a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny ibandrónovej alebo po ňom.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrujúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie lečby kyselinou ibandrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy, vrátane chronických ušných infekcií.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, od oblasti tesne pod malým trochanterom až tesne nad suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín.

U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti je potrebné pri hodnotení ich stavu zvážiť i prerušenie liečby bisfosfonátmi a to na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti (pozri časť 4.8).

*Atypické zlomeniny iných dlhých kostí*

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny iných dlhých kostí, napr. lakťovej a holennej kosti. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj k týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine lakťovej kosti to môže súvisieť s opakovaným namáhaním alebo preťažením súvisiacim s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klinické štúdie nepreukázali vplyv dlhodobej liečby kyselinou ibandrónovou na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu sa na základe zhodnotenia klinického stavu každého pacienta liečeného kyselinou ibandrónovou odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou nie sú k dispozícii žiadne osobitné odporúčania pre dávku vzhľadom na nedostatočné klinické údaje (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhania sa má predísť nadmernej hydratácii.

Pacienti so známou precitlivenosťou na iné bisfosfonáty

U pacientov so známou precitlivenosťou na iné bisfosfonáty je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandrónová neinhibuje u ľudí dôležité pečeňové izoenzýmy P450 a preukázalo sa, že neindukuje systém hepatického cytochrómu P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandrónová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má taktiež venovať možnej simultánnej hypomagneziémii.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandrónovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa kyselina ibandrónová nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandrónová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na laktujúcich

potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandrónovej v mlieku po intravenóznom

podaní. Kyselina ibandrónová sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandrónovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách na potkanoch, ktorým sa podávala perorálne kyselina ibandrónová sa znižovala fertilita. V štúdiách na potkanoch, ktorým sa podávala intravenózne kyselina ibandrónová sa znižovala fertilita pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa

predpokladá, že kyselina ibandrónová nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom je najčastejšie sprevádzaná zvýšením telesnej teploty. Menej často sa zaznamenalo zníženie sérového vápnika pod dolnú hranicu normy (hypokalciémia).

Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpia v priebehu niekoľkých hodín/dní.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami je liečba najčastejšie sprevádzaná asténiou s následným zvýšením telesnej teploty a bolesťou hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek z hlavných štúdií fázy III (liečba hyperkalciémie

indukovanej nádorom: 311 pacientov liečených 2 mg alebo 4 mg kyseliny ibandrónovej;

prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami: 152 pacientov liečených 6 mg kyseliny ibandrónovej), a z hlásení po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené po intravenóznom podaní kyseliny ibandrónovej**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov** | **Časté** | **Menej časté** | **Zriedkavé** | **Veľmi zriedkavé** | **Neznáme** |
| **Infekcie a nákazy** | Infekcia | Cystitída, vaginitída, orálna kandidóza |  |  |  |
| **Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov** |  | Benígne novotvary kože |  |  |  |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** |  | Anémia, krvná dyskrázia |  |  |  |
| **Poruchy****imunitného****systému** |  |  |  | Hypersenziti-vita†,Brochospaz-mus†angioedém†,anafylaktickáreakcia/šok†\*\* | exacerbácia astmy |
| **Poruchy endokrinného systému** | Paratyroidná porucha  |  |  |  |  |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | Hypokalcié-mia\*\* | Hypofosfatémia |  |  |  |
| **Psychické poruchy** |  | Poruchy spánku, úzkosť, afektívna labilita |  |  |  |
| **Poruchy nervového systému** | Bolesť hlavy,závrat, dysgeúzia (porucha chuti) | Cerebrovaskulárna porucha, lézia nervových koreňov, amnézia, migréna, neuralgia, hypertónia, hyperestézia, cirkumorálna parestézia, parosmia |  |  |  |
| **Poruchy oka** | Katarakta |  | Zápal oka†\*\* |  |  |
| **Poruchy ucha a labyrintu** |  | Strata sluchu |  |  |  |
| **Poruchy srdca a  srdcovej činnosti** | Ramienková blokáda | Ischémia myokardu, kardiovaskulárna porucha, palpitácie |  |  |  |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Faryngitída | Pľúcny edém, stridor |  |  |  |
| **Poruchy gastrointestinál-neho traktu** | Hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť v gastrointes-tinálnej oblasti, poruchy zubov | Gastroenteri-tída, gastritída, ulcerácie v ústach, dysfágia, cheilitída  |  |  |  |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |  | Cholelitiáza |  |  |  |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Porucha kože, ekchymóza | Vyrážka, alopécia |  | Stevensov-Johnsonov syndróm†,Multiformný erytém†,Bulózna dermatitída† |  |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | Osteoartritída, myalgia, artralgia, porucha kĺbov, bolesť kostí |  | Atypické subtro-chanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† | Osteonekróza čeľuste† \*\*Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)† | Atypické zlomeniny dlhých kostí iných ako stehenná kosť |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** |  | Retencia moču, cysty na obličkách |  |  |  |
| **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov** |  | Bolesť v panve |  |  |  |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Pyrexia, ochorenie podobné chrípke, periférny edém, asténia, smäd | Hypotermia |  |  |  |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** | Zvýšená hladina Gama-GT, zvýšená hladina kreatinínu | Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, úbytok hmotnosti |  |  |  |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** |  | Poranenia, bolesť v mieste podania injekcie |  |  |  |

\*\*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Zistené z hlásení po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Hypokalciémia*

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si

nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalciemické

hodnoty.

*Ochorenie podobné chrípke*

Vyskytol sa syndróm podobný chrípke prejavujúci sa horúčkou, zimnicou, bolesťou kostí a/alebo

svalov. Vo väčšine prípadov nebola potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpili v priebehu

niekoľkých hodín/dní.

*Osteonekróza čeľuste*

Prevažne u pacientov s rakovinou, ktorí dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí, ako kyselina ibandrónová, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní kyseliny ibandrónovej po jej uvedení na trh.

*Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti*

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

*Zápal oka*

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe kyselinou ibandrónovou. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba kyselinou ibandrónovou.

*Anafylaktická reakcia/šok*

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych udalostí, boli hlásené u pacientov liečených

intravenózne podávanou kyselinou ibandrónovou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Dosiaľ nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s akútnou intoxikáciou infúznym koncentrátom kyseliny ibandrónovej. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú obličky a pečeň, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať. Klinicky významná hypokalciémia sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorení kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05BA06

Mechanizmus účinku

Kyselina ibandrónová patrí do skupiny bisfosfonátových zlúčenín, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandrónová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách 45Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandrónová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandrónová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

*Klinické štúdie zamerané na liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom*

Klinické štúdie zamerané na hyperkalciémiu pri malígnom ochorení dokázali, že inhibičný účinok

kyseliny ibandrónovej na osteolýzu vyvolanú nádorom a najmä na hyperkalciémiu vyvolanú nádorom je charakterizovaný poklesom hladiny vápnika v sére a nižším vylučovaním vápnika do moču.

V dávkovacom rozmedzí, ktoré sa odporúča na liečbu, sa v klinických skúšaniach získali nasledovné

údaje o odpovedi na liečbu spolu s intervalmi spoľahlivosti u pacientov s východiskovými hodnotami vápnika v sére korigovaného albumínom ≥ 3,0 mmol/l po primeranej rehydratácii.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dávka kyselinyibandrónovej | % pacientovs odpoveďou | 90 % intervalspoľahlivosti |
| 2 mg | 54 | 44 – 63 |
| 4 mg | 76 | 62 – 86 |
| 6 mg | 78 | 64 – 88 |

U týchto pacientov sa pri uvedenom dávkovaní pohyboval priemerný čas do dosiahnutia normokalciémie medzi 4 a 7 dňami. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného albumínom nad 3 mmol/l) bol 18 až 26 dní.

*Klinické štúdie zamerané na prevenciu skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami*

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami preukázali inhibičný vplyv na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených kyselinou ibandrónovou 6 mg podávanou intravenózne, bola hodnotená v randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie III. fázy v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (158 pacientok) alebo 6 mg kyseliny ibandrónovej (154 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

*Primárne koncové ukazovatele účinnosti*

Primárnym koncovým ukazovateľom skúšania bola doba do objavenia sa skeletálnej udalosti (SMPR). Bol to kombinovaný koncový ukazovateľ, ktorý zahŕňal nasledovné skeletálne udalosti (SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr

- chirurgická liečba fraktúr

- vertebrálne fraktúry

- nevertebrálne fraktúry.

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia, môžu navzájom súvisieť. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy započítali len raz. Údaje z tejto štúdie dokázali významný úžitok intravenóznej kyseliny ibandrónovej 6 mg oproti placebu z hľadiska redukcii skeletálnych udalostí pri hodnotení parametrov SMPR upravených vzhľadom na čas (p = 0,004). Kyselina ibandrónová 6 mg významne znížila počet skeletálnych udalostí a v porovnaní s placebom sa riziko vzniku skeletálnych udalostí znížilo o 40 % (relatívne riziko 0,6; p = 0,003). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

**Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Všetky skeletálne udalosti (SREs) |
|  | Placebon = 158 | Kyselina ibandrónová 6 mgn = 154 | p-hodnota |
| SMPR (na pacienta za rok) | 1,48 | 1,19 | p = 0,004 |
| Počet udalostí(na pacienta) | 3,64 | 2,65 | p = 0,025 |
| Relatívne riziko SRE | - | 0,60 | p = 0,003 |

*Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti*

Pri intravenózne podávanej kyseline ibandrónovej 6 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie skóra bolesti kostí v porovnaní s placebom. Stupeň zmiernenia bolesti bol v porovnaní s východiskovým bodom nižší počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík. Zníženie kvality života bolo významne menšie u pacientov liečených kyselinou ibandrónovou v porovnaní s placebom. Súhrn týchto sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

**Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Placebon = 158 | Kyselina ibandrónová 6 mgn = 154 | p-hodnota |
| Bolesť kostí\* | 0,21 | - 0,28 | p < 0,001 |
| Používanie analgetík\* | 0,90 | 0,51 | p = 0,083 |
| Kvalita života\* | - 45,4 | - 10,3 | p = 0,004 |

\* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

U pacientov liečených kyselinou ibandrónovou sa pozoroval značný pokles markerov resorpcie kosti v moči (pyridinolín a deoxypyridinolín), ktorý bol štatisticky významný v porovnaní s placebom.

V štúdii zahrňujúcej 130 pacientov s rakovinou prsníka s metastázami sa porovnala bezpečnosť kyseliny ibandrónovej podávanej formou infúzie trvajúcej viac ako 1 hodinu oproti infúzii trvajúcej 15 minút. Nepozoroval sa žiaden rozdiel v indikátoroch funkcie obličiek. Celkový profil nežiaducich udalostí kyseliny ibandrónovej po 15-minútovej infúzii sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom po dlhších časoch podávania infúzie a neidentifikovali sa žiadne nové skutočnosti týkajúce sa bezpečnosti súvisiace s použitím 15-minútového času podávania infúzie.

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny ibandrónovej u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické parametre sú po 2 hodinách infúzie s obsahom 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandrónovej úmerné dávke.

Distribúcia

Kyselina ibandrónová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zjavný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 – 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteín v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením z väzby.

Biotransformácia

Nie je k dispozícii žiaden dôkaz, že kyselina ibandrónová je u zvierat alebo ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Rozsah pozorovaného zjavného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak zjavný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 – 60 hodín. Včasné plazmatické koncentrácie, však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % maximálnej koncentrácie v rámci 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní. Keď bola kyselina ibandrónová podávaná intravenózne raz za 4 týždne počas 48 týždňov pacientom s kostnými metastázami, nepozorovala sa žiadna systémová akumulácia.

Celkový klírens kyseliny ibandrónovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 – 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírensu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírensom je zrejme v dôsledku absorpcie kosťou (vychytávania liečiva kosťou).

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy

podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandrónová neinhibuje hlavné

izoenzýmy pečeňového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeňový cytochrómový

systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika u osobitných skupín populácie

*Pohlavie*

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandrónovej je u mužov a žien podobná.

*Rasa*

Pokiaľ ide o chovanie kyseliny ibandrónovej v organizme, nie je k dispozícii žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je k dispozícii len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Expozícia kyseliny ibandrónovej u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek súvisí s klírensom kreatinínu (CLcr). U jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (priemerný odhadovaný CLcr = 21,2  ml/min), sa k dávke prispôsobená priemerná AUC0-24h zvýšila o 110  % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. V klinickej štúdii zameranej na farmakológiu, WP18551, sa po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 6 mg (formou 15-minútovej infúzie) priemerná hodnota AUC0-24 zvýšila o 14 % u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (priemerný odhadovaný CLcr = 68,1 ml/min) a o 86 % u jedincov so stredne závažnou (priemerný odhadovaný CLcr = 41,2 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (priemerný odhadovaný CLcr = 120 ml/min). Priemerná hodnota Cmax sa nezvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zvýšila sa o 12 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 50 a < 80  ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

*Pacienti s poruchou funkcie pečene* (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandrónovej u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandrónovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je vylučovaná renálnou exkréciou a absorbovaná (vychytávaná) v kostiach. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba kyseliny ibandrónovej na proteín pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že hypoproteinémia u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene bude viesť ku klinicky významnému zvýšeniu voľnej frakcie kyseliny ibandrónovej v plazme.

*Starší ľudia* (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť porucha funkcie obličiek).

*Pediatrická populácia* (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní kyseliny ibandrónovej u pacientov vo veku menej ako 18 rokov.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciach považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita

Karcinogénny potenciál sa nepozoroval. Testy na genotoxicitu nepriniesli žiadny dôkaz účinku na genetickú aktivitu kyseliny ibandrónovej.

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandrónová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny dôkaz priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandrónová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u samíc pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandrónovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a abnormality zubov u F1 potomstva potkanov.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný

Trihydrát octanu sodného

Ľadová kyselina octová

Voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilít sa infúzny koncentrát kyseliny ibandrónovej má riediť len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy.

Infúzny koncentrát kyseliny ibandrónovej sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Po nariedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití po nariedení v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy bola preukázaná po dobu 36 hodín pri 25 °C a 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho používateľ je zodpovedný za čas a podmienky uchovávania pred použitím, ktoré nemajú za normálnych okolností presiahnúť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, ak nariedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

6 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) s etylén tetrafluóroetylénovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s levanduľovým vyklápacím viečkom. Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 1 injekčnú liekovku s 2 ml koncentrátu.

6 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) s etylén tetrafluóroetylénovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s levanduľovým flip off viečkom. Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek so 6 ml koncentrátu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnymi požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

**8.** **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie**:** 19. november 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. septembra 2017

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

**1. NÁZOV LIEKU**

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna naplnená injekčná striekačka s obsahom 3 ml roztoku obsahuje 3 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli).

Každý ml roztoku obsahuje 1 mg kyseliny ibadrónovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba osteoporózy u žien po menopauze so zvýšeným rizikom fraktúr (pozri časť 5.1).

Preukázalo sa zníženie rizika vertebrálnych fraktúr, účinnosť u fraktúr femorálneho krčku nebola stanovená.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Pacienti liečení kyselinou ibandrónovou majú dostať písomnú informáciu pre použvateľov a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka kyseliny ibandrónovej je 3 mg, podávaná vo forme intravenóznej injekcie počas

15 – 30 sekúnd každé tri mesiace.

Pacienti musia dostávať vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Ak sa dávka vynechá, injekcia sa má podať čo najskôr ako je možné. Potom sa injekcie majú naplánovať každé tri mesiace od dátumu poslednej injekcie.

Optimálna dĺžka liečby bisfosfonátmi u osteoporózy sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosu a možných rizík kyseliny ibandrónovej, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientov

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Injekčné podávanie kyseliny ibandrónovej sa neodporúča pacientom, ktorí majú hodnotu sérového kreatinínu vyššiu ako 200 µmol/l (2,3 mg/dl) alebo ktorí majú klírens kreatinínu (meraný alebo predpokladaný) nižší ako 30 ml/min, kvôli obmedzeným dostupným údajom z klinických štúdií u takýchto pacientov (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, u ktorých je hodnota sérového kreatinínu rovná alebo nižšia ako 200 µmol/l (2,3 mg/dl) alebo u ktorých je klírens kreatinínu (meraný alebo predpokladaný) rovný alebo vyšší ako 30 ml/min, nie je potrebné upraviť dávku.

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

*Starší pacienti (vo veku >65 rokov)*

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Nie sú k dispozícii príslušné údaje o použití kyseliny ibandrónovej u detí vo veku menej ako 18 rokov, a kyselina ibandrónová nebola skúmaná v tejto populácii (pozri časť 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie počas 15 – 30 sekúnd, každé tri mesiace.

Je potrebné prísne dodržiavať intravenózny spôsob podávania (pozri časť 4.4).

**4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

- Hypokalciémia

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nesprávne podanie

Musí sa dávať pozor, aby sa injekcia kyseliny ibandrónovej nepodala intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Hypokalciémia

Kyselina ibandrónová, tak ako ostatné bisfosfonáty podávané intravenózne, môže spôsobiť prechodný pokles hodnôt vápnika v sére.

Pred liečbou injekciou kyseliny ibandrónovej sa musí upraviť prítomná hypokalciémia. Skôr ako sa začne liečba injekciou kyseliny ibandrónovej, majú sa účinne liečiť aj ďalšie poruchy kostného a minerálneho metabolizmu.

Všetci pacienti majú dostávať primerané množstvo doplnkov s obsahom vápnika a vitamínu D.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych udalostí, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandrónovou.

Pri podávaní intravenóznej injekcie kyseliny ibandrónovej má byť k dispozícii vhodná lekárska pomoc a zabezpečené zodpovedajúce monitorovanie pacienta. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti /alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so sprievodnými ochoreniami alebo ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na obličky, sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať v súlade so správnou klinickou praxou.

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa injekcia kyseliny ibandrónovej neodporúča pacientom s hladinou sérového kreatinínu vyššou ako 200 µmol/l (2,3 mg/dl) alebo s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min. (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhávania treba zabrániť nadmernej hydratácii.

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa veľmi zriedkavo zaznamenala po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandrónovú na liečbu onkologických indikácií (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach.

Preventívnu zubnú prehliadku a individuálne posúdenie pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou kyselinou ibandrónovou u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení rizika osteonekrózy čeľuste u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledovné rizikové faktory:

* účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu kostí (vyššie riziko pri silne účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri parentálnom podaní) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí,
* rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie,
* súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.

Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, nedostatočne sediaci umelý chrup, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby kyselinou ibandrónovou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek orálne symptómy, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé vriedky alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať opatrne a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny ibandrónovej alebo po ňom.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrujúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie lečby kyselinou ibandrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy, vrátane chronických ušných infekcií.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, od oblasti tesne pod malým trochanterom až tesne nad suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín.

U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti je potrebné pri hodnotení ich stavu zvážiť i prerušenie liečby bisfosfonátmi a to na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti (pozri časť 4.8).

*Atypické zlomeniny iných dlhých kostí*

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny iných dlhých kostí, napr. lakťovej a holennej kosti. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj k týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine lakťovej kosti to môže súvisieť s opakovaným namáhaním alebo preťažením súvisiacim s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Pomocná látka so známym účinkom

Injekcia kyseliny ibandrónovej obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandrónová neinhibuje u ľudí dôležité pečeňové izoenzýmy P450 a preukázalo sa, že neindukuje pečeňový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2).

Kyselina ibandrónová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Kyselina ibandrónová je určená len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju používať ženy v reprodukčnom veku.

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o použití kyseliny ibandrónovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Kyselina ibandrónová sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandrónová vylučuje do materského mlieka. Štúdie na laktujúcich potkanov dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandrónovej v mlieku po intravenóznom podaní. Kyselina ibandrónová sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandrónovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách na potkanoch, ktorým sa podávala perorálne kyselina ibandrónová sa znížovala fertilita. V štúdiách na potkanoch, ktorým sa podávala intravenózne kyselina ibandrónová sa znížovala fertilita pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že kyselina ibandrónová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia / šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez potreby špeciálnych opatrení (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený celý zoznam známych nežiaducich reakcií.

Bezpečnosť perorálnej liečby v dávke 2,5 mg kyseliny ibandrónovej denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov liečených v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách, z ktorých veľká väčšina pacientov sa zúčastnila hlavnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V hlavnej dvojročnej štúdii u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16550) bola dokázaná podobná celková bezpečnosť intravenóznej injekcie kyseliny ibandrónovej v dávke 3 mg podávanej každé 3 mesiace a perorálnej kyseliny ibandróvovej v dávke 2,5 mg denne. Celkový podiel pacientov, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia, bol pre injekciu kyseliny ibandrónovej v dávke 3 mg podávanej každé tri mesiace 26,0 % po jednom roku a 28,6 % po dvoch rokoch. Väčšina prípadov nežiaducich reakcií neviedla k ukončeniu liečby.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré dostávali intravenóznu injekciu kyseliny ibandrónovej v dávke 3 mg podávanej každé 3 mesiace alebo dostávali kyselinu ibandrónovú v dávke 2,5 mg denne vo fáze III štúdií BM16549 a MF4411 a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

| **Trieda orgánových systémov** | **Časté** | **Menej časté**  | **Zriedkavé** | **Veľmi zriedkavé**  | **Neznáme** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Poruchy imunitného systému |  | exacerbácia astmy | reakcia z precitlivenosti  | anafylaktická reakcia/šok\*† |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | hypokalciémia† |  |  |  |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy |  |  |  |  |
| Poruchy oka |  |  | zápal oka\*† |  |  |
| Poruchy ciev |  | flebitída/trom-boflebitída |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | gastritída, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, zápcha |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka |  | angioedém, opuch/edém tváre, urtikária | Stevensov-Johnsonov syndróm†,Multiformný erytém†,Bulózna dermatitída† |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta | bolesť kostí | atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†  | osteonekróza čeľuste\*†osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) † | Atypické zlomeniny dlhých kostí iných ako stehenná kosť |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | ochorenie podobné chrípke\*, únava | reakcia v mieste podania injekcie, asténia |  |  |  |

\*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Ochorenie podobné chrípke*

Ochorenie podobné chrípke zahŕňa udalosti hlásené ako reakcia alebo príznaky akútnej fázy, zahŕňajúce myalgiu, artralgiu, horúčku, zimnicu, únavu, nauzeu, strata chuti do jedla a bolesť kostí.

*Osteonekróza čeľuste*

Prevažne u pacientov s rakovinou, ktorí dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí, ako kyselina ibandrónová, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní kyseliny ibandrónovej po jej uvedení na trh.

*Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti*

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

*Zápal oka*

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe kyselinou ibandrónovou. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba kyselinou ibandrónovou.

*Anafylaktická reakcia/šok*

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych udalostí, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandrónovou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národného centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe pri predávkovaní injekčne podávanou kyselinou ibandrónovou.

Na základe poznatkov z tejto skupiny zlúčenín, intravenózne predávkovanie môže mať za následok hypokalciémiu, hypofosfatémiu a hypomagneziémiu. Klinicky významné poklesy sérových hladín vápnika, fosforu a horčíka sa majú upraviť intravenóznym podaním glukonátu vápenatého, fosforečnanu draselného alebo sodného a síranu horečnatého.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06

Mechanizmus účinku

Kyselina ibandrónová je vysoko účinný bisfosfonát patriaci k skupine bisfosfonátov obsahujúcich dusík, ktoré pôsobia selektívne na kostné tkanivo a špecificky inhibujú aktivitu osteoklastov bez priameho vplyvu na tvorbu kostí. Neinterferuje s aktiváciou osteoklastov. Kyselina ibandrónová vedie k progresívnym prírastkom kostnej hmoty a k zníženiu výskytu zlomenín v dôsledku redukcie zvýšeného kostného obratu u žien po menopauze smerom k úrovni pred menopauzou.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkom kyseliny ibandrónovej je inhibícia kostnej resorpcie. Kyselina ibandrónová *in vivo* bráni experimentálne indukovanej deštrukcii kostí, spôsobenej stratov funkcie gonád, vplyvom retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. U mladých (rýchlo rastúcich) potkanov je tiež inhibovaná endogénna kostná resorpcia, čo vedie k nárastu normálnej kostnej hmoty v porovnaní so zvieratami, ktoré nepodstúpili liečbu.

Živočíšne modely potvrdzujú, že kyselina ibandrónová je vysoko účinný inhibítor aktivity osteoklastov. U rastúcich potkanov nebol žiadny dôkaz poruchy mineralizácie kostí, ani pri dávkach vyšších ako 5 000-násobok dávky potrebnej na liečbu osteoporózy.

Každodenné aj intermitentné (s predĺženými intervalmi bez podania dávky) dlhodobé podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť každodenného aj intermitentného podávania s 9 – 10-týždňovými intervalmi bez podania dávky kyseliny ibandrónovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej sa preukázala účinnosť kyseliny ibandrónovej proti fraktúram.

Na zvieracích modeloch kyselina ibandrónová spôsobila biochemické zmeny, ktoré poukazujú na inhibíciu kostnej resorpcie v závislosti od dávky, vrátane supresie biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných N-telopeptidov kolagénneho typu I (NTX)) v moči.

Každodenné aj intermitentné (s 9 – 10-týždňovými intervalmi bez podania dávky na štvrťrok) perorálne dávky ako aj intravenózne dávky kyseliny ibandrónovej u žien po menopauze spôsobili biochemické zmeny poukazujúce na inhibíciu kostnej resorpcie v závislosti od dávky.

Intravenózna injekcia kyseliny ibandrónovej znížila hladiny sérového C-telopeptidu alfa reťazca kolagénu I. typu (CTX) v priebehu 3 – 7 dní od začiatku liečby a znížila hladiny osteokalcínu v priebehu 3 mesiacov.

Po skončení liečby dochádza k návratu k patologickým ukazovateľom zvýšenej kostnej resorpcie, ktoré sa vyskytovali pred liečbou v súvislosti s postmenopauzálnou osteoporózou.

Histologická analýza kostných biopsií po dvoch a troch rokoch liečby žien po menopauze s dávkami perorálnej kyseliny ibandrónovej v dávke 2,5 mg denne a intermitentnými intravenóznymi dávkami až do 1 mg každé tri mesiace, dokázalo normálnu kvalitu kostí, bez náznaku poruchy mineralizácie kostí. Očakávané zníženie kostného obratu, kosti normálnej kvality a neprítomnosť poruchy mineralizácie sa pozorovali aj po dvoch rokoch liečby injekciou kyseliny ibandrónovej v dávke 3 mg.

Klinická účinnosť

Nezávislé rizikové faktory, napríklad nízka BMD, vek, prítomnosť prekonaných fraktúr, fraktúry v rodinnej anamnéze, značný úbytok kostnej hmoty a nízky index telesnej hmotnosti sa majú brať do úvahy, aby sa zistilo, či má žena zvýšené riziko osteoporotických fraktúr.

*Kyselina ibandrónová v dávke 3 mg injekcia každé 3 mesiace*

*Hustota kostnej hmoty (BMD)*

V dvojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii (BM 16550) so zameraním na dôkaz rovnocennej účinnosti u žien po menopauze (1 386 žien vo veku 55 – 80 rokov) s osteoporózou (východiskové T-skóre BMD v driekovej chrbtici nižšie ako -2,5SD) sa dokázalo, že kyselina ibandrónová v dávke 3 mg intravenózna injekcia, podávaná každé 3 mesiace, je najmenej rovnako účinná ako perorálne podávaná kyselina ibandrónová v dávke 2,5 mg denne. Bolo to dokázané v primárnej analýze po prvom roku liečby, aj v konfirmačnej analýze po dvoch rokoch liečby (tabuľka 2).

Primárna analýza údajov zo štúdie BM 16550 po jednom roku a potvrdzujúca analýza po 2 rokoch nepreukázali nižšiu účinnosť dávkovacej schémy s dávkou 3 mg vo forme injekcie každé 3 mesiace v porovnaní s dávkovacou schémou s dávkou 2,5 mg denne podávanou perorálne, pokiaľ ide o priemerné zvýšenia BMD v driekovej chrbtici, bedrovej oblasti, femorálnom krčku a trochanteri (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena BMD od východiskových hodnôt v driekovej chrbtici, bedrovej oblasti, femorálnom krčku a trochanteri po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdii BM 16550.

|  | Údaje zo štúdie BM 16550 po prvom roku liečby | Údaje zo štúdie BM 16550 po dvoch rokoch liečby  |
| --- | --- | --- |
| Priemerné relatívne zmeny od východiskových hodnôt % [95 % CI]  | kyselina ibandrónová v dávke 2,5 mg denne(n = 377) | kyselina ibandrónová v dávke 3 mg vo forme injekcie každé 3 mesiace(n = 365) | kyselina ibandrónová v dávke 2,5 mg denne(n = 334) | kyselina ibandrónová v dávke 3 mg vo forme injekcie každé 3 mesiace(n = 334) |
| BMD v driekovej chrbtici L2-L4  | 3,8 [3,4; 4,2] | 4,8 [4,5; 5,2] | 4,8 [4,3; 5,4] | 6,3 [5,7; 6,8] |
| BMD v bedrovej oblasti | 1,8 [1,5; 2,1] | 2,4 [2,0; 2,7] | 2,2 [1,8; 2,6] | 3,1 [2,6; 3,6] |
| BMD vo femorálnom krčku | 1,6 [1,2; 2,0] | 2,3 [1,9; 2,7] | 2,2 [1,8; 2,7] | 2,8 [2,3; 3,3] |
| BMD v trochanteri | 3,0 [2,6; 3,4] | 3,8 [3,2; 4,4] | 3,5 [3,0; 4,0] | 4,9 [4,1; 5,7] |

V prospektívne plánovanej analýze sa okrem toho dokázalo, že kyselina ibandrónová v dávke 3 mg vo forme injekcie každé 3 mesiace je účinnejšia ako perorálna forma kyseliny ibandrónovej v dávke 2,5 mg denne z hľadiska zvýšenia BMD v driekovej chrbtici po jednom roku, p < 0,001 a po dvoch rokoch, p < 0,001.

Stanovením BMD v driekovej oblasti po 1 roku liečby, BMD sa zvýšila alebo udržala (t.j. pacienti reagovali na liečbu) u 92,1 % pacientov, ktorí dostali 3 mg v injekcii každé tri mesiace v porovnaní s 84,9 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne (p = 0,002). Po 2 rokoch liečby sa BMD v driekovej chrbtici zvýšila alebo udržala u 92,8 % pacientov, ktorí dostali 3 mg v injekcii a u 84,7 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne (p = 0,001).

Pokiaľ ide o BMD v bedrovej oblasti po jednom roku, na liečbu reagovalo 82,3 % pacientov, ktorí dostali 3 mg v injekcii každé tri mesiace v porovnaní so 75,1 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne (p = 0,02). Po 2 rokoch liečby sa BMD v bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala u 85,6 % pacientov, ktorí dostali 3 mg v injekcii a u 77,0 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne

(p = 0,004).

Podiel pacientov, u ktorých sa po jednom roku BMD v driekovej chrbtici aj bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala, bol 76,2 % v skupine s dávkou 3 mg v injekcii každé 3 mesiace a 67,2 % v skupine s perorálnou dávkou 2,5 mg denne (p = 0,007). Po dvoch rokoch toto kritérium splnilo 80,1 % pacientov v skupine s dávkou 3 mg v injekcii každé 3 mesiace a 68,8 % pacientov v skupine s perorálnou dávkou 2,5 mg denne (p = 0,001).

*Biochemické markery kostného obratu*

Klinicky významné zníženia sérových hladín CTX sa pozorovali vo všetkých hodnotených časových obdobiach. V 12. mesiaci bola stredná hodnota relatívnych zmien od východiskovej hodnoty –58,6 % pre schému s dávkou 3 mg vo forme intravenóznej injekcie každé 3 mesiace a –62,6 % pre schému s perorálnou dávkou 2,5 mg denne. Okrem toho sa zistilo, že na liečbu reagovalo (t.j. zníženie o ≥ 50 % od východiskovej hodnoty) 64,8 % pacientov, ktorí dostali 3 mg v injekcii každé 3 mesiace v porovnaní so 64,9 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne. Zníženie sérových hladín CTX sa udržalo viac ako 2 roky, pričom v oboch skupinách na liečbu reagovala viac ako polovica pacientov.

Na základe výsledkov štúdie BM 16550 sa očakáva, že kyselina ibandrónová v dávke 3 mg vo forme intravenóznej injekcie, podávaná každé 3 mesiace, je prinajmenšom rovnako účinná v prevencii zlomenín ako schéma s perorálnou dávkou 2,5 mg kyseliny ibandrónovej denne.

*Kyselina ibandrónová v dávke 2,5 mg tablety raz denne*

V úvodnej trojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdii bola vyhodnocovaná kyselina ibandrónová pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a intermitentných perorálnych dávkach 20 mg, ktoré sa použili ako výskumný režim. Kyselina ibandrónová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie nalačno po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v driekovej chrbtici v rozmedzí od 2 do 5SD nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali jednu až štyri bežné fraktúry stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2 928 pacientok. Pri dennom podávaní kyseliny ibandróvej 2,5 mg sa prejavil štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Tento režim počas troch rokov trvania štúdie znížil výskyt nových rádiografických vertebrálnych fraktúr o 62 % (p = 0,0001). Zníženie relatívneho rizika o 61 % sa pozorovalo po 2 rokoch (p = 0,0006). Po 1 roku liečby sa nedosiahol žiadny štatisticky významný rozdiel (p = 0,056). Účinok na fraktúry sa udržiaval počas trvania štúdie. V priebehu času sa nepozoroval žiaden náznak nižšieho účinku.

Tiež sa významne znížil výskyt klinických vertebrálnych fraktúr o 49 % po 3 rokoch (p = 0,011). Silný vplyv na vertebrálne fraktúry tiež odrážala štatisticky významná redukcia straty telesnej výšky v porovnaní s placebom (p < 0,0001).

Tabuľka 3: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (%, 95 % IS) zameranej na fraktúry

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Placebo(n = 974) | kyselina ibandrónová v dávke 2,5 mg denne(n = 977) |
| Zníženie relatívneho rizika výskytunových morfometrických vertebrálnych fraktúr |  | 62 % (40,9; 75,1) |
| Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr | 9,56 % (7,5; 11,7) | 4,68 % (3,;, 6,2) |
| Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry |  | 49 % (14,03; 69,49) |
| Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry | 5,33 % (3,73; 6,92) | 2,75 % (1,61; 3,89) |
| BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskové hodnoty v driekovej chrbtici v 3. roku | 1,26 % (0,8; 1,7) | 6,54 % (6,1; 7,0) |
| BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskové hodnoty v bedrovej oblasti v 3. roku | -0,69 %(-1,0; -0,4) | 3,36 %(3,0; 3,7) |

Účinok liečby kyselinou ibandrónovou sa ďalej stanovil na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali východiskovu hodnotu BMD T-skóre v driekovej chrbtici nižšiu ako –2,5 (tabuľka 4). Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo s tým v úplnej zhode a pozorovalo sa v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (%, 95 % IS) zameranej na fraktúry u pacientok, ktoré mali východiskovu hodnotu BMD T-skóre v driekovej chrbtici nižšiu ako –2,5

|  | Placebo(n = 587) | kyselina ibandrónová v dávke 2,5 mg denne(n = 575) |
| --- | --- | --- |
| Zníženie relatívneho rizika výskytunových morfometrických vertebrálnych fraktúr |  | 59 % (34,5; 74,3) |
| Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr | 12,54 % (9,53; 15,55) | 5,36 % (3,31; 7,41) |
| Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry |  | 50 % (9,49; 71,91) |
| Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry | 6,97 % (4,67; 9,27) | 3,57 % (1,89; 5,24) |
| BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskového hodnoty v driekovej chrbtici v 3. roku | 1,13 % (0,6; 1,7) | 7,01 % (6,5; 7,6) |
| BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskového hodnoty v bedrovej oblasti v 3. roku | -0,70 % (-1,1; -0,2) | 3,59 % (3,1; 4,1) |

V celej populácii pacientov v štúdii MF4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní kyseliny ibandrónovej sa dokázala účinnosť u vysoko rizikovej podskupiny (s hodnotami BMD T-skóre vo femorálnom krčku < -3,0), kde sa zaznamenalo zníženie rizika nevertebrálnych fraktúr o 69 %

Denná perorálna liečba v dávke 2,5 mg kyseliny ibandrónovej mala za následok progresívny nárast BMD na vertebrálnych i nevertebrálnych miestach kostry.

Nárast BMD v driekovej chrbtici počas troch rokov v porovnaní s placebom bol 5,3 % a 6,5 % v porovnaní s východiskovým stavom. Nárast v bedrovej oblasti, v mieste krčku femorálnej kosti v porovnaní s východiskovým bodom bol 2,8 %, v celej bedrovej oblasti 3,4 % a 5,5 % v trochanteri.

Biochemické markery kostného metabolizmu (napríklad CTX v moči a sérový osteokalcín) preukázali očakávanú supresiu až na hladiny pred menopauzou a maximálna supresia sa dosiahla v období

3 – 6 mesiacov používania 2,5 mg kyseliny ibandrónovej denne.

Klinicky významná 50 %-ná redukcia biochemických markerov kostnej resorpcie sa pozorovala skoro, už jeden mesiac po začiatku liečby kyselinou ibandrónovou v dávke 2,5 mg.

Pediatická populácia(pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Kyselina ibandrónová nebola skúmaná v pediatrickej populácii, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandrónovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi koncentráciami v plazme, ako dokázali rôzne štúdie u zvierat aj u ľudí.

Plazmatické koncentrácie kyseliny ibandrónovej sa po intravenóznom podaní 0,5 mg až 6 mg zvyšujú

úmerne dávke.

Absorpcia

Neaplikovateľné

Distribúcia

Kyselina ibandrónová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zjavný terminálny distribučný objem najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 – 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteín v ľudskej plazme je približne 85 až 87 % (stanovená *in vitro* pri terapeutických koncentráciách kyseliny ibandrónovej), a preto existuje len malý potenciál interakcie s inými liekmi v dôsledku vytesnenia.

Biotransformácia

Nie je k dispozícii žiadny dôkaz, že kyselina ibandrónová je u zvierat alebo u ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Kyselina ibandrónová sa eliminuje z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 – 50 % u žien po menopauze) a zvyšok je eliminovaný v nezmenenom stave obličkami.

Rozsah pozorovaných zjavných polčasov je široký, zdanlivý terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 – 72 hodín. Keďže vypočítané hodnoty sú z veľkej časti závislé od dĺžky štúdie, použitej dávky a citlivosti testu, skutočný terminálny polčas je pravdepodobne podstatne dlhší, rovnako ako u ostatných bisfosfonátov. Včasné plazmatické hladiny rýchlo klesajú dosahujúc 10 % maximálnych hodnôt po 3 a 8 hodinách po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandrónovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 – 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) činí 50 – 60 % z celkového klírensu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírensom odráža vychytávanie liečiva kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandrónová neinhibuje hlavné izoenzýmy pečeňového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeňový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

*Pohlavie*

Farmakokinetika kyseliny ibandrónovej je u mužov a žien podobná.

*Rasa*

Pokiaľ ide o chovanie kyseliny ibandrónovej v organizme, nie je k dispozícii žiadny dôkaz klinicky významných nteretnických rozdielov medzi Aziatmi a belochmi. Je k dispozícii málo údajov o pacientoch afrického pôvodu.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Renálny klírens kyseliny ibandrónovej u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek je lineárne úmerný klírensu kreatinínu (CLcr).

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou renálnou insuficienciou (CLcr rovný alebo väčší ako 30/min) nie je potrebné upraviť dávku.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr  menší ako 30 ml/min), ktorí denne dostávali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandrónovej počas 21 dní, mali 2 až 3-krát vyššie plazmatické koncentrácie ako pacienti s normálnou renálnou funkciou a celkový klírens kyseliny ibandrónovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg kyseliny ibandrónovej pacientom so závažným stupňom renálnej insuficiencie poklesol celkový klírens o 67 %, renálny klírens o 77 % a nerenálny klírens o 50 %, avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášanlivosti spojené so zvýšením expozície. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa kyselina ibandrónová neodporúča pacientom so závažnou renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandrónovej u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze bola stanovená len u malého počtu pacientov liečených hemodialýzou, a z tohto dôvodu farmakokinetika kyseliny ibandrónovej u pacientov, ktorí nepodstupujú hemodialýzu, nie je známa. Vzhľadom k tomu, že k dispozícii sú len obmedzené údaje, kyselina ibandrónová sa nemá používať u všetkých pacientov s renálnym ochorením v terminálnej fáze.

*Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)*

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandrónovej u pacientov s hepatálnou insuficienciou. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandrónovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je vylučovaná obličkami a absorbovaná v kostiach. Preto u pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku.

*Starší pacienti (pozri časť 4.2)*

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Keďže funkcia obličiek sa vekom zhoršuje, je to jediný faktor, ktorý treba brať do úvahy (pozri časť porucha funkcie obličiek).

*Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní kyseliny ibandrónovej u pacientov vo veku menej ako 18 rokov.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxické účinky, t. j. prejavy renálneho poškodenia, sa pozorovali u psov len pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximálne expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

Mutagenita/Karcinogenita

Karcinogénny potenciál sa nepozoroval. Testy na genotoxicitu nepriniesli žiadny dôkaz účinku na genetickú aktivitu kyseliny ibandrónovej.

Reprodukčná toxicita

Špecifické štúdie zamerané na dávkovací režim s podaním každé 3 mesiace sa neuskutočnili. V štúdiách zameraných na denné intravenózne podávanie kyseliny ibandrónovej sa u potkanov a králikov nedokázal priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod. Nárast telesnej hmotnosti bol znížený u potomstva F1 u potkanov. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandrónová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u samíc pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandrónovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod) a nárast viscerálnych odchýlok (syndróm renálnej panvičky a močovodu).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

hlorid sodný

kyselina octová, ľadová

trihydrát octanu sodného

voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Injekčný roztok kyseliny ibandrónovej sa nesmie miešať s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo s inými intravenózne podávanými liekmi.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Naplnené injekčné striekačky vyrobené z bezfarebného skla, opatrené šedou piestovou gumovou zátkou a hrotom piestu, obsahujú 3 ml injekčného roztoku.

Balenia obsahujú 1 naplnenú injekčnú striekačku a 1 injekčnú ihlu alebo 4 naplnené injekčné striekačky a 4 injekčné ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Ak sa má liek podať do existujúcej intravenóznej linky, infúzny roztok sa má obmedziť buď na izotonický roztok alebo na 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy. Platí to aj pre roztoky používané na prepláchnutie krídielkového adaptéra a iných pomôcok.

Všetok nepoužitý injekčný roztok, injekčnú striekačku a injekčnú ihlu majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami. Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

Pri použití a likvidácii injekčných striekačiek a ďalších ostrých predmetov sa majú dôsledne dodržať nasledovné body:

• Injekčné ihly a injekčné striekačky sa nemajú znovu použiť.

• Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky po použití dajte do nádoby na ostré predmety (nádoba odolná proti prerezaniu).

• Nádobu uchovávajte mimo dosahu detí.

• Nádobu na ostré predmety nedávajte do bežného odpadu.

• Naplnenú nádobu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami alebo podľa pokynov svojho lekára.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. november 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. septembra 2017

**10.** **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY  ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE

 **ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

**Ibandronic Acid Accord 2 mg a 6 mg infúzny koncentrát (pre onkologické indikácie)**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

**Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok (pre indikácie pri osteoporóze)**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D.** **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

**•** na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

**•** vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

* **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby sa používala karta na pripomenutie pre pacientov s osteonekrózou čeľuste.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE** **VONKAJŠIA ŠKATUĽA** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Ibandronic Acid Accord 2 mg infúzny koncentrát

kyselina ibandrónová

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO** |

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli).

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Chlorid sodný, trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka (2 mg/2 ml)

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA** **PODÁVANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na intravenózne použitie, formou infúzie po nariedení.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov, kde nájdete čas použiteľnosti po nariedení.

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/12/798/001

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

[Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

|  |
| --- |
| **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD** |

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|  |
| --- |
| **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE** **INJEKČNÁ LIEKOVKA** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA** |

Ibandronic Acid Accord 2 mg sterilný koncentrát

kyselina ibandrónová

i.v. použitie

|  |
| --- |
| **2. SPÔSOB PODÁVANIA** |

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKOV >** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH** |

2 mg/2 ml

|  |
| --- |
| **6. INÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE** **VONKAJŠIA ŠKATUĽA** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Ibandronic Acid Accord 6 mg infúzny koncentrát

kyselina ibandrónová

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO** |

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli).

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Chlorid sodný, trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka (6 mg/6 ml)

5 injekčných liekoviek (6 mg/6 ml)

10 injekčných liekoviek (6 mg/6 ml)

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na intravenózne použitie, formou infúzie po nariedení.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov, kde nájdete čas použiteľnosti po nariedení.

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Č. šarže:

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

[Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

|  |
| --- |
| **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD** |

Dvojrozmerný čiarový kód so špucifickým identifikátorom.

|  |
| --- |
| **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE** **INJEKČNÁ LIEKOVKA** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA** |

Ibandronic Acid Accord 6 mg sterilný koncentrát

kyselina ibandrónová

i.v. použitie

|  |
| --- |
| **2. SPÔSOB PODÁVANIA** |

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE <, KÓDY ODBERU A LIEKOV >** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH** |

6 mg/6 ml

|  |
| --- |
| **6. INÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**  |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

kyselina ibandrónová

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO** |

Jedna naplnená injekčná striekačka s obsahom 3 ml roztoku obsahuje 3 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli).

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Pomocné látky: chlorid sodný, kyselina octová, ľadová, trihydrát octanu sodného, voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka + 1 injekčná ihla

4 naplnené injekčné striekačky + 4 injekčné ihly

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA** **PODÁVANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na intravenózne použitie.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/12/798/005 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/12/798/006 4 naplnené injekčné striekačky

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

]Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

|  |
| --- |
| **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD** |

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|  |
| --- |
| **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE****NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA** |

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekcia

kyselina ibandrónová

i.v.

|  |
| --- |
| **2. SPÔSOB PODÁVANIA** |

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH** |

|  |
| --- |
| **6. INÉ** |

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Ibandronic Acid Accord 2 mg infúzny koncentrát**

**Ibandronic Acid Accord 6 mg infúzny koncentrát**

kyselina ibandrónová

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať** **tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru..
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Ibandronic Acid Accord a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ibandronic Acid Accord

3. Ako používať Ibandronic Acid Accord

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Ibandronic Acid Accord

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Ibandronic Acid Accord a na čo sa používa**

Ibandronic Acid Accord obsahuje liečivo kyselinu ibandrónovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Ibandronic Acid Accord sa používa u dospelých a je predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako „kostné metastázy“)

* Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
* Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním).

Ibandronic Acid Accord môže byť taktiež predpísaný, ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru.

Ibandronic Acid Accord účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ibandronic Acid Accord**

**Ibandronic Acid Accord nepoužívajte:**

* ak ste alergický na kyselinu ibandrónovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
* ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi

Ak sa Vás týka ktorékoľvek z hore uvedeného, nepoužívajte tento liek. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vám podajú Ibandronic Acid Accord.

**Upozornenia a opatrenia**

Vedľajší účinok nazývaný osteonekróza čeľuste (poškodenie čeľustnej kosti) sa zaznamenal po jej uvedení na trh u pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandrónovú na liečbu rakoviny. Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku osteonekrózy čeľuste, pretože je to bolestivé ochorenie, ktoré sa ťažko lieči. Majú sa urobiť niektoré bezpečnostné opatrenia, aby sa znížilo riziko vzniku osteoporózy čeľuste.

Predtým, ako dostanete liečbu. povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

* máte ťažkosti v ústach alebo so zubami, napr. zlý stav chrupu, ochorenie ďasien alebo máte naplánované vytrhnutie zuba
* nemáte pravidelnú starostlivosť o zuby alebo ste dlho neboli na preventívnej prehliadke zubov
* ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko ťažkostí so zubami)
* ste dostali v minulosti liečbu bisfosfonátom (používa sa na liečbu alebo prevenciu ochorení kostí)
* užívate lieky nazývané kortikosteroidy (napr. prednizolón alebo dexametazón)
* máte rakovinu.

Lekár vás možno požiada, aby ste si pred začatím liečby s kyselinou ibandrónovou nechali vyšetriť chrup.

Počas liečby máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravideleného čistenia zubov) a chodiť na bežné preventívne prehliadky chrupu. Ak máte zubnú protézu, postarajte sa o to, aby správne priliehala. Ak chodíte na ošetrenie zubov alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zuba), povedzte svojmu lekárovi o tomto ošetrení zubov a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite kyselinou ibandrónovou.

Okamžite kontaktujte svojho lekára a zubného lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojacie sa bolestivé vriedky alebo výtok, pretože to môžu byť prejavy osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodobo liečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. lakťovej kosti (ulna) a holennej kosti (tibia). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým, ako vám podajú Ibandronic Acid Accord, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

* ak ste alergický na akékoľvek iné bisfosfonáty
* ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D, vápnika alebo akýchkoľvek iných minerálov
* ak máte problémy s obličkami
* ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť váš denný príjem tekutín

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej alergickej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou

ibandrónovou podávanou do žily.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledovných príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenenie alebo opuch tváre, vyrážka na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite vášho lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

**Deti a dospievajúci**

Ibandronic Acid Accord sa nemá podávať deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

**Iné lieky a Ibandronic Acid Accord**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Ibandronic Acid Accord môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Ibandronic Acid Accord.

**Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy**, ak ste liečený injekčne podávaným typom antibiotika nazývaným „aminoglykozid“, napríklad gentamicínom. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Ibandronic Acid Accord môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Nepoužívajte Ibandronic Acid Accord, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte.

Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že kyselina ibandrónová nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojím lekárom.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Ibandronic Acid Accord**

**Podávanie tohto lieku**

* Ibandronic Acid Accord obvykle podáva lekár alebo iný zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.
* Podáva sa formou infúzie do žily.

Počas liečby liekom Ibandronic Acid Accord vám váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či vám podávajú správne množstvo lieku.

**Aké množstvo lieku používať**

Váš lekár stanoví množstvo lieku Ibandronic Acid Accord, ktoré Vám budú podávať, v závislosti od vášho ochorenia.

Ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila do kostí, potom odporúčaná dávka je 6 mg každé 3 – 4 týždne, ako infúzia podávaná do žily počas aspoň 15 minút.
Ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru, potom odporúčaná dávka jednorazového podania je 2 mg alebo 4 mg, v závislosti od závažnosti vášho ochorenia. Tento liek sa podáva ako infúzia do žily viac ako dve hodiny. O opakovanom podávaní sa môže uvažovať v prípade nedostatočnej odpovede, alebo ak sa vaša choroba znovu objaví.
Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže upraviť dávku a dĺžku trvania infúzie do žily.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Bezodkladne informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov ‑ môžete potrebovať náhle lekárske ošetrenie:**

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

* pretrvávajúca bolesť a zápal oka
* nová bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, v bedrovom kĺbe alebo v slabine. Môžete mať skoré prejavy možnej atypickej zlomeniny stehennej kosti.

**Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

* bolesť alebo ranky (vriedky) v ústach alebo v čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (s nekrózou (odumretím kostného tkaniva) čeľustnej kosti).
* ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.
* svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu (pozri časť 2).
* závažné nežiaduce kožné reakcie.

**Neznáme** (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

• astmatický záchvat

**Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

* príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu nepohody, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú počas niekoľkých hodín alebo dní. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní.
* zvýšenie telesnej teploty
* bolesť žalúdka alebo brucha, tráviace ťažkosti, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka
* nízke hladiny vápnika alebo fosfátu v krvi
* zmeny výsledkov krvných vyšetrení, napríklad hodnôt gama-glutamyl transferáza (GGT) alebo kreatinínu
* problém so srdcovým rytmom nazývaný „ramienkový blok“
* bolesť kostí alebo svalov
* bolesť hlavy, závrat alebo pocit slabosti
* pocit smädu, bolesť v hrdle, zmeny vo vnímaní chuti
* opuchnuté nohy alebo chodidlá
* bolestivé kĺby, artritída (zápal kĺbov) alebo iné problémy s kĺbami
* problémy s prištítnou žľazou
* tvorba krvných podliatin
* infekcie
* problém s očami nazývaný šedý zákal
* kožné problémy
* problémy so zubami.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

* tras alebo chvenie
* priveľký pokles telesnej teploty (hypotermia)
* chorobný stav postihujúci krvné cievy v mozgu, nazývaný „mozgovocievna porucha“ (mozgová príhoda alebo krvácanie do mozgu)
* problémy so srdcom a krvným obehom (vrátane búšenia srdca, srdcového infarktu, hypertenzie (zvýšeného krvného tlaku) a kŕčových žíl)
* zmeny počtu krviniek (málokrvnosť)
* vysoká hladina alkalickej fosfatázy v krvi
* nahromadenie tekutiny a opuch („lymfedém“ = opuch podmienený nahromadením lymfy)
* tekutina v pľúcach
* problémy so žalúdkom, ako napríklad „gastroenteritída“ (zápal sliznice žalúdka a tenkého čreva) alebo „gastritída“ (zápal sliznice žalúdka)
* žlčové kamene
* neschopnosť močiť, zápal močového mechúra
* migréna
* bolesť nervov, poškodený nervový koreň
* strata sluchu
* zvýšená citlivosť na zvuk, chuť alebo dotyk alebo zmeny vnímania čuchu
* ťažkosti s prehĺtaním
* vredy v ústach, opuchnuté pery („cheilitída“), aftózny zápal sliznice dutiny ústnej (drobné vriedky so sčervenením ich okolia v dutine ústnej vyvolané kvasinkami)
* svrbenie alebo mravčenie kože okolo úst
* bolesť v panve, výtok z pošvy, svrbenie alebo bolesť pošvy
* nezhubný kožný nádor
* strata pamäti
* problémy so spánkom, pocit úzkosti, citová nestabilita, alebo výkyvy nálady
* vyrážka na koži
* vypadávanie vlasov
* ranka alebo bolesť v mieste podania injekcie
* chudnutie
* obličková cysta (tekutinou naplnený útvar v obličke).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Ibandronic Acid Accord**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

*Po nariedení*

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití po nariedení v 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy bola preukázaná po dobu 36 hodín pri 25 °C a 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho používateľ je zodpovedný za čas a podmienky uchovávania pred použitím, ktoré nemajú za normálnych okolností presiahnúť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, ak nariedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje čiastočky.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Ibandronic Acid Accord obsahuje**

* Liečivo je kyselina ibandrónová.

 **Ibandronic Acid Accord 2 mg infúzny koncentrát**

Jedna injekčná liekovka s obsahom 2 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 2 mg kyseliny ibandrónovej (2,25 mg sodnej soli kyseliny ibandrónovej vo forme monohydrátu).

**Ibandronic Acid Accord 6 mg infúzny koncentrát**

Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg kyseliny ibandrónovej (6,75 mg sodnej soli kyseliny ibandrónovej vo forme monohydrátu).

* Ďalšie zložky sú chlorid sodný, trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová a voda na injekcie.

**Ako vyzerá Ibandronic Acid Accord a obsah balenia**

Ibandronic Acid Accord je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). Bezfarebný, číry roztok.

Dodáva sa v sklených injekčných liekovkách (typ I) s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s vyklápacím viečkom.

**Ibandronic Acid Accord 2 mg infúzny koncentrát**

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 ml koncentrátu. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**Ibandronic Acid Accord 6 mg infúzny koncentrát**

Každé balenie obsahuje 6 ml koncentrátu. Je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

**Výrobca**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v** {MM/RRRR}

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Dávkovanie: Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami**

Odporúčané dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé 3 – 4 týždne. Podávanie dávky prostredníctvom infúzie má trvať aspoň 15 minút.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledovné odporúčania:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klírens kreatinínu (ml/min) | Dávkovanie | Objem infúzie 1 a čas 2 |
| ≥ 50 CLcr < 80 | 6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu) | 100 ml po dobu 15 minút |
| ≥ 30 CLcr < 50 | 4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu) | 500 ml po dobu 1 hodiny |
| < 30 | 2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu) | 500 ml po dobu 1 hodiny |

1 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

2 Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s CLcr < 50 ml/min.

**Dávkovanie: Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom**

Ibandronic Acid Accord sa obyčajne podáva v nemocnici. Dávku stanoví lekár po zvážení nasledovných faktorov.

Pred liečbou liekom Ibandronic Acid Accord má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň závažnosti hyperkalcémie ako aj druh nádorového ochorenia. U väčšiny pacientov so závažnou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného albumínom\* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) vystačí jednorazová dávka 4 mg. U pacientov so stredne závažnou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného albumínom < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických skúšaniach, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

\* Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované albumínom sa vypočítajú nasledovným spôsobom:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Koncentrácia vápnika v sére korigovaného albumínom (mmol/l) | = | vápnik v sére (mmol/l) – [0,02 x albumín (g/l)] + 0,8 |
| **alebo**  |
| Koncentrácia vápnika v sérekorigovaného albumínom (mg/dl) | = | vápnik v sére (mg/dl) + 0,8 x [4 – albumín (g/dl)] |
| Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného albumínom z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4. |

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére na normálnu hladinu v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného albumínom nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

**Spôsob a cesta podávania**

Ibandronic Acid Accord infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenóznej infúzie.

Za týmto účelom sa obsah injekčnej liekovky používa nasledovne:

* Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami - pridá sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 100 ml 5 % roztoku glukózy, pričom dĺžka infúzie je po dobu najmenej 15 minút. Pozri aj vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
* Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom - pridá sa k 500 ml izotonického roztoku chloridusodného alebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia trvá minimálne 2 hodiny.

Poznámka:

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilít sa Ibandronic Acid Accord infúzny koncentrát má miešať len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Ibandronic Acid Accord infúzny koncentrát sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

Nariedené roztoky sú určené na jednorazové použitie. Podať sa majú len číre roztoky, ktoré neobsahujú žiadne častice.

Nariedený roztok sa odporúča podať okamžite (pozri bod 5 tejto písomnej informácie „Ako uchovávať Ibandronic Acid Accord“).

Ibandronic Acid Accord infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenóznej infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Ibandronic Acid Accord nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

**Frekvencia podávania**

Pri liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom sa Ibandronic Acid Accord infúzny koncentrát podáva formou jednorazovej infúzie.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa Ibandronic Acid Accord podáva formou infúzie v 3 – 4 týždňových intervaloch.

**Dĺžka liečby**

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Pacientom s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa má Ibandronic Acid Accord vo forme infúzie podávať každé 3 – 4 týždne. V klinických skúšaniach liečba trvala až 96 týždňov.

**Predávkovanie**

Dosiaľ nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s akútnou otravou liekom Ibandronic Acid Accord infúzny koncentrát. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú obličky a pečeň, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať.

Klinicky významná hypokalciémia (veľmi nízke hladiny vápnika v sére) sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

**Písomná informácia pre používateľa**

**Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke**

kyselina ibandrónová

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

• Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

• Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

• Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ibandronic Acid Accord a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ibandronic Acid Accord

3. Ako používať Ibandronic Acid Accord

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Ibandronic Acid Accord

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Ibandronic Acid Accord a na čo sa používa**

Ibandronic Acid Accord patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty. Obsahuje liečivo kyselinu ibandrónovú.

Ibandronic acid Accord môže zvrátiť kostné straty zastavením ďalších strát kostnej hmoty u väčšiny žien, ktoré ju používajú i keď ženy nemusia vidieť alebo cítiť rozdiel.

Ibandronic Acid Accord môže pomôcť znížiť riziko zlomenín kostí (fraktúr). Toto zníženie rizika sa dokázalo pri zlomenine stavcov chrbtice, ale nie pri zlomeninách v oblasti bedrového kĺbu.

**Ibandronic Acid Accord vám bol predpísaný na liečbu osteoporózy po menopauze, lebo máte zvýšené riziko zlomenín.** Osteoporóza je rednutie a oslabenie kostí, čo je časté u žien po menopauze. V menopauze vaječníky prestávajú vytvárať ženský hormón estrogén, ktorý pomáha udržať kostru ženy v dobrom stave.

Čím skôr sa u ženy objaví menopauza, tým je vyššie riziko zlomenín pri osteoporóze.

Ďalšími faktormi, ktoré môžu zvýšiť riziko zlomenín, sú:

• nedostatočný príjem vápnika a vitamínu D zo stravy

• fajčenie cigariet alebo pitie prílišného množstva alkoholu

• nedostatok chôdze alebo iného cvičenia so záťažou

• výskyt osteoporózy v rodine

**Zdravý životný štýl** vám tiež pomôže mať čo najväčší úžitok z liečby. K tomu patrí:

• vyvážená strava bohatá na vápnik a vitamín D

• chôdza alebo iné cvičenie so záťažou

• nefajčiť a nepiť príliš veľké množstvo alkoholu.

**2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Ibandronic Acid Accord**

**Nepoužívajte Ibandronic Acid Accord**

• ak **máte alebo ste mali nízku hladinu vápnika v krvi.** Poraďte sa so svojím lekárom

• ak ste alergický na kyselinu ibandrónovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Vedľajší účinok nazývaný osteonekróza čeľuste (poškodenie čeľustnej kosti) sa zaznamenal po jej uvedení na trh u pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandrónovú na liečbu rakoviny. Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku osteonekrózy čeľuste, pretože je to bolestivé ochorenie, ktoré sa ťažko lieči. Majú sa urobiť niektoré bezpečnostné opatrenia, aby sa znížilo riziko vzniku osteoporózy čeľuste.

U pacientov dlhodobo liečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. lakťovej kosti (ulna) a holennej kosti (tibia). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým, ako dostanete liečbu. povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

* máte ťažkosti v ústach alebo so zubami, napr. zlý stav chrupu, ochorenie ďasien alebo máte naplánované vytrhnutie zuba
* nemáte pravidelnú starostlivosť o zuby alebo ste dlho neboli na preventívnej prehliadke zubov
* ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko ťažkostí so zubami)
* ste dostali v minulosti liečbu bisfosfonátom (používa sa na liečbu alebo prevenciu ochorení kostí)
* užívate lieky nazývané kortikosteroidy (napr. prednizolón alebo dexametazón)
* máte rakovinu.

Lekár vás možno požiada, aby ste si pred začatím liečby s kyselinou ibandrónovou nechali vyšetriť chrup.

Počas liečby máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravideleného čistenia zubov) a chodiť na bežné preventívne prehliadky chrupu. Ak máte zubnú protézu, postarajte sa o to, aby správne priliehala. Ak chodíte na ošetrenie zubov alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zuba), povedzte svojmu lekárovi o tomto ošetrení zubov a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite kyselinou ibandrónovou.

Okamžite kontaktujte svojho lekára a zubného lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojacie sa bolestivé vriedky alebo výtok, pretože to môžu byť prejavy osteonekrózy čeľuste.

Niektoré pacientky musia byť zvlášť opatrné pri používaní lieku Ibandronic Acid Accord. Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Ibandronic Acid Accord:

• ak máte alebo ak ste niekedy mali problémy s obličkami, zlyhanie obličiek alebo ak ste podstúpili dialýzu, alebo ak máte akékoľvek iné ochorenie, ktoré môže poškodiť vaše obličky

• ak máte akékoľvek poruchy metabolizmu minerálov(napríklad nedostatok vitamínu D)

• počas liečby liekom Ibandronic Acid Accord musíte užívať vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov. Ak ich nemôžete užívať, musíte o tom informovať svojho lekára

• ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej alergickej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandrónovou podávanou do žily. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledovných príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenenie alebo opuch tváre, vyrážku na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite vášho lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

**Deti a dospievajúci**

Ibandronic Acid Accord sa nesmie podávať deťom ani dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

**Iné lieky a Ibandronic Acid Accord**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívaťďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Ibandronic Acid Accord je určený len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju používať ženy, ktoré ešte môžu otehotnieť.

Nepoužívajte Ibandronic Acid Accord, ak ste tehotná alebo ak dojčíte.

Predtým ako začnete používať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Ibandronic Acid Accord nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**Ibandronic Acid Accord obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke (3 ml), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Ibandronic Acid Accord**

Odporúčaná dávka intravenóznej injekcie lieku Ibandronic Acid Accord je 3 mg (1 naplnená injekčná striekačka) podaná jedenkrát každé 3 mesiace.

Injekciu má podať do žily lekár alebo kvalifikovaný/zaškolený zdravotnícky pracovník.

Nepodávajte si injekciu sama.

Injekčný roztok sa musí podať len do žily a nie do iného miesta na tele.

**Pokračovanie v podávaní lieku Ibandronic Acid Accord**

Aby ste mali čo najväčší účinok z liečby, je dôležité, aby ste injekcie dostávali pravidelne každé 3 mesiace tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ibandronic Acid Accord lieči osteoporózu len dovtedy, kým dostávate liečbu, aj keď nevidíte alebo necítite rozdiel. Po 5 rokoch používania lieku Ibandronic Acid Accord sa poraďte so svojím lekárom, či máte pokračovať v používaní lieku Ibandronic Acid Accord.

Musíte užívať tiež vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov tak, ako vám odporučil váš lekár.

**Ak použijete viac lieku Ibandronic Acid Accord, ako máte**

Môže to viesť k nízkym hladinám vápnika, fosforu alebo horčíka v krvi. Váš lekár prijme opatrenia na úpravu takýchto zmien a môže vám podať injekciu s obsahom týchto minerálov.

**Ak zabudnete použiť Ibandronic Acid Accord**

Čo najskôr si dohodnite návštevu u lekára, aby ste dostali nasledujúcu injekciu. Potom budete znovu dostávať injekcie každé 3 mesiace od dátumu podania poslednej injekcie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov ‑ môžete potrebovať náhle lekárske ošetrenie:**

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

• svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla spolu so sťaženým dýchaním

• pretrvávajúca bolesť a zápal oka (ak pretrváva)

• nová bolesť, slabosť alebo ťažkosti so stehnom, bedrovým kĺbom alebo slabinou. Môžete mať skoré prejavy možnej nezvyčajnej zlomeniny stehennej kosti.

**Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

• bolesť alebo ranky (vriedky) v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (s nekrózou (odumretím kostného tkaniva) čeľustnej kosti).

* ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

• závažná, potenciálne život ohrozujúca alergická reakcia (pozri časť 2).

* závažné nežiaduce kožné reakcie

**Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

• bolesť hlavy

• bolesť žalúdka (ako gastritída) alebo bolesť brucha, porucha trávenia, nevoľnosť, hnačka alebo zápcha

• bolesť svalov, kĺbov alebo chrbta

• pocit únavy a vyčerpanosti

• príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu nepohodlia, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní.

• vyrážka.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

• zápal žily

• bolesť alebo poranenie v mieste podania injekcie

• bolesť kostí

• pocit slabosti

• astmatické záchvaty

• príznaky nízkej hladiny vápnika v krvi (hypokalciémia) vrátane svalových kŕčov alebo kŕčov a/alebo pocitu mravčenia v prstoch alebo okolo úst.

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

• žihľavka

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Ibandronic Acid Accord**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej striekačke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Osoba, ktorá injekciu podáva, musí zlikvidovať všetok nepoužitý roztok a vyhodiť použitú injekčnú striekačku a injekčnú ihlu do nádoby na odpad.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Ibandronic Acid Accord obsahuje**

• Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 3 mg kyseliny ibandrónovej v 3 ml roztoku (ako monohydrát sodnej soli). Každý ml roztoku obsahuje 1 ml kyseliny ibandrónovej.

• Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová, trihydrát octanu sodného a voda na injekcie.

**Ako vyzerá Ibandronic Acid Accord a obsah balenia**

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčných striekačkách je číry bezfarebný roztok. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 3 ml roztoku. Ibandronic Acid Accord sa dodáva v baleniach ako 1 naplnená injekčná striekačka a jedna injekčná ihla alebo ako 4 naplnené injekčné striekačky a 4 injekčné ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

**Výrobca**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {datum}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Viac informácií si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku.**

**Podanie lieku Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.**

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke sa má aplikovať intravenózne počas doby 15 – 30 sekúnd.

Roztok je dráždivý a preto je dôležité prísne dodržiavať intravenózny spôsob podávania. Ak injekciu neúmyselne aplikujete do tkanív v okolí žily, u pacientov sa môže vyskytnúť lokálne podráždenie, bolesť a zápal v mieste podania injekcie.

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke sa **nesmie** miešať s roztokmi obsahujúcimi vápnik (Ringer laktátový roztok, heparín kalcium) alebo inými intravenózne podávanými liekmi. Ak sa Ibandronic Acid Accord podáva cez už existujúcu intravenóznu linku, infúzny roztok sa má obmedziť buď na izotonický roztok alebo na 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy.

**Vynechaná dávka**

Ak sa dávka vynechá, injekcia sa má podať čo najskôr ako je to možné. Potom sa injekcie majú naplánovať každé 3 mesiace od dátumu poslednej injekcie.

**Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania liekom Ibandronic Acid Accord.

Na základe poznatkov z tejto skupiny zlúčenín, intravenózne predávkovanie môže mať za následok hypokalciémiu, hypofosfatémiu a hypomagneziémiu, ktoré môžu spôsobiť parestéziu. V závažných prípadoch môžu byť potrebné vhodné dávky glukonátu vápenatého, fosforečnanu draselného alebo sodného a síranu horečnatého.

**Všeobecné odporúčania**

Ibandronic Acid Accord 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, tak ako ostatné bisfosfonáty podávané intravenózne, môže spôsobiť prechodný pokles hodnôt vápnika v sére.

Hypokalciémia a ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov sa musia zhodnotiť a liečiť skôr, ako sa začne liečba injekciou lieku Ibandronic Acid Accord. U všetkých pacientok je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Všetky pacientky musia užívať vápnik a vitamín D vo forme výživového doplnku.

Pacientky so sprievodnými ochoreniami alebo pacientky, ktoré užívajú lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na obličky, sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať v súlade so správnou klinickou praxou.

Všetok nepoužitý injekčný roztok, injekčná striekačka a injekčná ihla majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.