

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina Accord 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
Ibandronska kislina Accord 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Ena viala s 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 6 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
Bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ibandronska kislina je indicirana pri odraslih za:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološke frakture; zapleti, pri katerih je potrebno obsevanje ali kirurški poseg) pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh;
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije z metastazami ali brez njih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki, ki se zdravijo z ibandronsko kislino, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Zdravljenje z ibandronsko kislino lahko vpelje le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Odmerjanje

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Priporočeni odmerek za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh je 6 mg v obliki intravenske injekcije in ga damo vsake 3 do 4 tedne. Odmerek infundiramo vsaj 15 minut.

Krajši čas infuzije (t.j. 15 min) se uporablja samo pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali blago ledvično okvaro. Podatkov, ki bi označevali uporabo krajšega časa infuzije pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 50 ml/min, ni na voljo. Pri tej skupini bolnikov morajo predpisovalci upoštevati navodila za odmerjanje in način uporabe iz poglavja *Bolniki z ledvično okvaro* spodaj.

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Pred zdravljenjem z ibandronsko kislino izvedemo ustrezno hidracijo bolnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Presoditi je treba o stopnji hiperkalcemije in tudi o tipu tumorja. V splošnem potrebujejo bolniki z osteolitičnimi metastazami v kosteh manjše odmerke kot bolniki s humoralnim tipom hiperkalcemije. Pri večini bolnikov s hudo hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu*

≥ 3 mmol/l ali ≥ 12 mg/dl) zadošča enkratni odmerek 4 mg. Pri bolnikih z zmerno hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu < 3 mmol/l ali < 12 mg/dl) je učinkovit odmerek 2 mg. Največji odmerek, ki so ga dajali v kliničnih preskušanjih, je bil 6 mg, vendar ta odmerek ni prispeval k nadaljnjemu izboljšanju glede učinkovitosti.

* Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu izračunamo po naslednji formuli:

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ali

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Če želimo korigirani kalcij v serumu, izražen v mmol/l, pretvoriti v mg/dl, vrednost pomnožimo s 4.

V večini primerov lahko zvišane koncentracije kalcija v serumu znižamo na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni pri 2 mg in 4 mg odmerkih. Mediana časa do relapsa je pri odmerku 6 mg znašala 26 dni.

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo drugo infuzijo proti hiperkalcemiji. Ponovitev zdravljenja pride v poštev v primeru povratne hiperkalcemije ali nezadostne učinkovitosti. Koncentrat ibandronske kisline za raztopino za infundiranje je treba aplicirati v obliki intravenske infuzije 2 uri.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr ≥ 50 in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr ≥ 30 in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh je treba upoštevati naslednja priporočila za odmerjanje, da se prepreči z okostjem povezane dogodke (glejte poglavje 5.2):

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek	Volumen infuzije ¹ in čas ²
≥50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri

¹ 0,9-% raztopina natrijevega klorida ali 5-% raztopina glukoze

² aplikacija vsake 3 do 4 tedne

15-minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Starejša populacija (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ibandronske kisline pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Vsebino vial je treba uporabiti na naslednji način:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov – dodamo k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-% raztopine dekstroze in infundiramo najmanj 15 minut. Za bolnike z ledvično okvaro glejte tudi zgornji odstavek;
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije – dodamo k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-% raztopine dekstroze in infundiramo 2 uri.

Za enkratno uporabo. Uporabi se lahko samo bistra raztopina, brez delcev.

Koncentrat ibandronske kisline za raztopino za infundiranje damo v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Ibandronska kislina Accord ne dajemo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko to vodi v poškodbo tkiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hipokalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z motnjo kosti in presnovo mineralov

Pred začetkom zdravljenja metastatične bolezni kosti z ibandronsko kislino je treba učinkovito zdraviti hipokalcemijo in druge motnje kosti in presnove mineralov.

Za vse bolnike je pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D. Če je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejeti dodatke kalcija ali vitamina D ali oboje.

Anafilaktična reakcija/šok

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

Pri dajanju intravenske injekcije zdravila Ibandronska kislina Accord mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzor. Če pride do pojavnosti anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne/alergijske reakcije, takoj prekinite z injiciranjem in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli ibandronsko kislino za onkološke indikacije, so v obdobju po začetku trženja v zelo redkih primerih poročali o osteonekrozi čeljustnice (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja oz. nov ciklus zdravljenja odložiti.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja je priporočljivo, da se pred začetkom zdravljenja z ibandronsko kislino opravi zobozdravstveni pregled in individualna ocena koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti,

- rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje,
- sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu,
- slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilagajajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcijo zob.

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in med zdravljenjem z ibandronsko kislino nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje ibandronske kisline.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z ibandronsko kislino, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporozе, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjer koli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Bolniki z ledvično okvaro

Klinične študije niso pokazale, da bi pri dolgotrajnem zdravljenju z ibandronsko kislino prišlo do poslabšanja ledvične funkcije. Vseeno pa je glede na klinično oceno posameznega bolnika pri zdravljenju z ibandronsko kislino priporočljivo spremljati delovanje ledvic, serumski kalcij, fosfat in magnezij (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Ker za bolnike s težko insuficienco jeter klinični podatki niso na voljo, za to skupino bolnikov ne moremo dati priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro srca

Pri bolnikih z nevarnostjo srčnega popuščanja se je treba izogibati hiperhidraciji.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na druge difosfonate

Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na druge difosfonate.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoenzimov P450,

pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Pri sočasnem jemanju difosfonatov z aminoglikozidi je potrebna previdnost, ker lahko obe učinkovini znižata koncentracijo kalcija v serumu za daljše obdobje. Pozorni moramo biti tudi na možnost razvoja hipomagneziemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic in vnetje oči (glejte odstavek "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4). Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije je najpogosteje povezano z zvišanjem telesne temperature. Manj pogosto poročajo o znižanju serumskega kalcija pod spodnjo mejo normale

(hipokalcemija). V večini primerov posebno zdravljenje ni potrebno, simptomi izginejo po nekaj urah ali dneh.

Pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh je bilo zdravljenje najpogosteje povezano z astenijo, ki ji je sledilo zvišanje telesne temperature in glavobol.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke iz ključne študije faze III (zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije: 311 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Ibandronska kislina Accord 2 mg ali 4 mg; preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh: 152 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Ibandronska kislina Accord 6 mg) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki o katerih so poročali pri intravenskem dajanju ibandronske kisline

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba	cistitis, vaginitis, kandidoza v ustih			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe		benigna kožna neoplazma			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, diskrazija krvi			
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost†, bronhospazem†, angioedem†, anafilaktična reakcija/šok†**	poslabšanje astme
Bolezni endokrinega sistema	okvara obščitnice				
Presnovne in prehranske motnje	hipokalcemija**	hipofosfatemija			
Psihiatrične motnje		motnje spanca, anksioznost, čustvena labilnost			
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, motnje čuta za okus	cerebrovaskularna bolezen, lezija živčnih korenov, amnezija, migrena, nevralgija, hipertoniya,			

		hiperastezija, parestezija okoli ust, parozmija			
Očesne bolezni	katarakta		vnetje oči†**		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		gluhota			
Srčne bolezni	kračni blok	srčnomišična ishemija, kardiovaskularna bolezen, palpitacije			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalneg a prostora	faringitis	pljučni edem, stridor			
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, dispepsija, gastrointesti nalna bolečina, bolezen zob	gastroenteritis, gastritis, ulceracija ust, disfagija, heilitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza			
Bolezni kože in podkožja	bolezen kože, ehimoza	osip, plešavost		Stevens- Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	osteoartritis, mialgija, artralgija, bolezen sklepov, bolečina v kosteh		atipični subtrohanter ni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic†** osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek na difosfonate)†	
Bolezni sečil		zastajanje seča, ledvična cista			

Motnje reprodukcije in dojk		bolečine v medenici			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, gripi podobna bolezen**, periferni edem, astenija, žeja	hipotermija			
Preiskave	zvišana γ -GT, zvišan kreatinin	zvišane koncentracije alkalne fosfataze v krvi, znižanje telesne mase			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba, bolečina na mestu injiciranja			

**Glejte nadaljne informacije spodaj

† ugotovljeni po prihodu zdravila na trg

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

Zmanjšano renalno izločanje kalcija lahko spremlja padec koncentracije fosfata v serumu, kar pa ne zahteva zdravljenja. Serumske koncentracije kalcija lahko padejo do hipokalcemičnih vrednosti.

Gripi podobna bolezen

Pojavil se je gripi podobni sindrom, ki je vključeval vročino, mrzlico, bolečino v mišicah in/ali kosteh. V večini primerov posebno zdravljenje ni bilo potrebno in simptomi so izveneli po nekaj urah/dneh.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnice so večinoma poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je na primer ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). O primerih osteonekroze čeljustnice so poročali v obdobju po začetku trženja za ibandronsko kislino.

Vnetje oči

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

Anafilaktična reakcija/šok

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja s koncentratom ibandronske kisline za

raztopino za infundiranje. Ker so v predkliničnih študijah z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra tarčni organi za toksičnost, je treba pri zdravljenju spremljati ledvično in jetrno funkcijo. Klinično pomembno hipokalcemijo je treba popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina pripada skupini difosfonatov, ki specifično delujejo na kosti. Selektivno delovanje difosfonatov na kostno tkivo temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti. Difosfonati zavirajo osteoklastno aktivnost, natančen mehanizem pa še vedno ni jasen.

In vivo ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prekinitve gonadne funkcije, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Inhibicijo endogene resorpcije kosti so dokazali tudi s kinetičnimi raziskavami ⁴⁵Ca in s sproščanjem radioaktivnega tetraciklina, predhodno vgrajenega v okostje.

Pri odmerkih, ki so bili precej višji od farmakološko učinkovitih odmerkov, ibandronska kislina ni vplivala na mineralizacijo kosti.

Za resorpcijo kosti zaradi maligne bolezni je značilna čezmerna resorpcija kosti, ki ni uravnotežena z ustrezno gradnjo kosti. Ibandronska kislina selektivno zavira osteoklastno aktivnost, zmanjšuje resorpcijo kosti in tako zmanjšuje zaplete pri okostju zaradi maligne bolezni.

Klinične študije zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije

Klinične študije hiperkalcemije zaradi malignosti so pokazale, da je za zaviralni učinek ibandronske kisline na tumorsko povzročeno osteolizo in še posebno na hiperkalcemijo, povzročeno s tumorjem, značilno znižanje serumskega kalcija in zmanjšano izločanje kalcija z urinom.

V razponih odmerkov, priporočenih za zdravljenje, so med kliničnimi preskušnji za bolnike, ki so pred začetkom zdravljenja imeli korigirani kalcij v serumu $\geq 3,0$ mmol/l po ustrezni rehidraciji, ugotovili naslednje hitrosti odziva in intervale zaupanja.

odmerek ibandronske kisline	% bolnikov z odgovorom	90-% interval zaupanja
2 mg	54	44–63
4 mg	76	62–86
6 mg	78	64–88

Za te bolnike je bila pri teh odmerkih mediana časa do normokalcemije 4 do 7 dni. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3,0 mmol/l) je bila 18 do 26 dni.

Klinične študije preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Klinične študije pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh so pokazale, da je zaviralni učinek na osteolizo kosti odvisen od odmerka, ki se izraža z označevalci resorpcije kosti ter da so dogodki, povezani z okostjem, odvisni od odmerka.

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh z ibandronsko kislino 6 mg, dano intravensko, so raziskovali v randomiziranem s placebom kontroliranim preskušanju faze III, ki je potekala 96 tednov. Bolnice z rakom dojke in radiološko potrjenimi metastazami v kosteh so prejemale placebo (158 bolnic) ali 6 mg ibandronske kisline (154 bolnic). Izsledki tega preskušanja so povzeti spodaj.

Primarni cilj raziskave učinkovitosti

Primarni cilj raziskave je bil stopnja hitrosti obolenosti okostja (SMPR – skeletal morbidity period rate). Cilj raziskave je sestavljalo več, z okostjem povezanih, dogodkov (SRE – skeletal related event):

- zdravljenje kosti z obsevanjem zaradi fraktur/pretečih fraktur,
- operacija kosti za zdravljenje fraktur,
- vertebralne frakture,
- nevertebralne frakture.

Analiza SMPR je bila časovno omejena, za potencialno povezane dogodke so veljali vsi dogodki, ki so se pojavili enkrat ali večkrat v obdobju 12 tednov. Večkratne dogodke so zaradi analize upoštevali le enkrat. Podatki raziskave so pokazali signifikantno prednost ibandronske kisline 6 mg, dane intravensko, pred placebom v zmanjšanju SRE, ki so jih merili s SMPR ($p = 0,004$). Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino 6 mg, je bilo število SRE značilno zmanjšano, tveganje za nastanek SRE pa 40 % manjše (relativno tveganje 0,6, $p = 0,003$) v primerjavi s placebom. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatično boleznijo kosti)

	Vsi z okostjem povezani dogodki (SREs)		
	Placebo n = 158	Ibandronska kislina 6 mg n = 154	p-vrednost
SMPR (na bolnikovo leto)	1,48	1,19	$p = 0,004$
število dogodkov (na bolnika)	3,64	2,65	$p = 0,025$
relativno tveganje SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundarni cilj raziskave učinkovitosti

V primerjavi s placebom se je pri ibandronski kislini 6 mg, dani intravensko, pokazalo statistično značilno izboljšanje rezultata pri bolečini v kosteh. Zmanjšanje bolečine je bilo skozi vso raziskavo pod vrednostjo pred začetkom zdravljenja v primerjavi s placebom, sočasno pa je bila značilno zmanjšana tudi uporaba analgezije. Poslabšanje kakovosti življenja je bilo pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, v primerjavi s placebom značilno manjše. Preglednica 3 nudi tabelaričen pregled sekundarnih rezultatov učinkovitosti.

Preglednica 3. Sekundarni rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatično boleznijo kosti)

	Placebo n = 158	Ibandronska kislina 6 mg n = 154	p-vrednost
bolečina v kosteh *	0,21	- 0,28	$p < 0,001$
uporaba analgezije *	0,90	0,51	$p = 0,083$
kakovost življenja *	- 45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Povprečna sprememba od prve do zadnje ocene.

V primerjavi s placebom se je pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, v urinu pojavilo statistično značilno izrazito zmanjšanje označevalcev kostne resorpcije (piridinolina in deoksipiridinolina).

V študiji so pri 130 bolnikih z metastatskim rakom dojke primerjali varnost dajanja infuzije ibandronske kisline v času več kot 1 uro z dajanjem v času 15 minut. Pri kazalcih ledvične funkcije razlik niso opazili. Celoten profil neželenih dogodkov po 15 minutni infuziji je bil skladen z znanim varnostnim profilom pri daljši infuziji. V povezavi s 15 minutno infuzijo niso ugotovili novih varnostnih pomislekov.

15 minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ibandronske kisline pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri dvournih infuzijah 2, 4 in 6 mg ibandronske kisline so bili farmakokinetični parametri odvisni od velikosti odmerka.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči prek ledvic. Pri ljudeh znaša navidezni terminalni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je pri terapevtskih koncentracijah približno 87-%, zato so medsebojna delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetna.

Biotransformacija

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

Izločanje

Razpon opaženih navidezni razpolovnih časov je širok in odvisen od odmerka in občutljivosti metode. Navidezni terminalni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 60 ur. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem in 8 ur po peroralnem dajanju. Po intravenskem dajanju ibandronske kisline enkrat na 4 tedne 48 tednov bolnikom z metastatično boleznijo kosti sistemske kumulacije niso opazili.

Skupni očistek ibandronske kisline je nizek, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je soroden kreatininskemu očistku. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže prevzem v kostno tkivo.

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

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

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

Rasa

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

Bolniki z ledvično okvaro

Izpostavljenost ibandronski kislini pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je povezana s kreatininskim očistkom (CLCr). Pri ljudeh s hudo ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLCr = 21,2 ml/min) se je povprečna vrednost AUC₀₋₂₄ glede na odmerek povečala za 110 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci. V kliničnem farmakološkem preskušanju WP18551 se je po enkratnem 6-mg odmerku, danem intravensko (15 minutna infuzija), povprečna vrednost AUC₀₋₂₄ pri ljudeh z blago ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLCr = 68,1 ml/min) povečala za 14 %, pri ljudeh z zmerno ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLCr = 41,2 ml/min) pa za 86 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci (ocenjeno povprečje CLCr = 120 ml/min). Povprečna C_{max} se pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni povečala, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro pa se je povečala za 12 %. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLCr ≥ 50 in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLCr ≥ 30 in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLCr < 30 ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh, ki se zdravijo zaradi preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov, se priporoča prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno. Vezava ibandronske kisline na beljakovine pri terapevtskih koncentracijah je približno 87-%, zato hipoproteinemija pri bolnikih s hudo jetrno okvaro verjetno ne povzroča klinično značilnih povišanj prostih plazemskih koncentracij.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preizkušanimi farmakokinetičnimi parametri ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek ledvične okvare).

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi ibandronske kisline pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni zadostnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Kot pri drugih difosfonatih so bile ledvice primarni tarčni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti niso pokazale genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vplivi na sposobnost za razmnoževanje

Po intravenskem zdravljenju z ibandronsko kislino pri podganah in kuncih niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenih učinkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost za razmnoževanje pri podganah so bili pričakovano značilni za to vrsto zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija), zvečano število visceralnih sprememb, pieloureterni sindrom in nepravilnosti zob pri potomcih podgan F1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev acetat trihidrat
Koncentrirana očetna kislina
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izognili možnim inkompatibilnostim, lahko koncentrat ibandronske kisline za raztopino za infundiranje razredčimo le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze.

Koncentrata ibandronske kisline za raztopino za infundiranje ne smemo mešati z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

Po razredčitvi:

Kemična in fizikalna stabilnost po razredčitvi v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopini glukoze 50mg/ml (5%) je bila dokazana za 36 ur pri 25 °C in od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika moramo raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V normalnih razmerah naj zdravila ne bi shranjevali dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje za shranjevanje razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

6 ml viala iz stekla (tipa I) z etilen tetrafluoroetilenskim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom s »flip-off« zaporko v barvi sivke. Na voljo je v škatlah, v katerih je 1 viala z 2 ml koncentrata.

6 ml viala iz stekla (tipa I) z etilen tetrafluoroetilenskim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom s »flip-off« zaporko v roza barvi. Na voljo je v škatlah, v katerih je 1, 5 ali 10 vial s 6 ml koncentrata.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Španija

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

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9. DATUM PRIDOBITVE

Datum prve odobritve : 19. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 18. septembra 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata) v 3 ml raztopine.

En ml raztopine vsebuje 1 mg ibandronske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).
- Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki, ki se zdravijo z ibandronsko kislino, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ibandronske kisline je 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo 15 do 30 sekund, vsake 3 mesece.

Bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba injekcijo dati takoj, ko je mogoče. Nato moramo injekcije dajati vsake 3 mesece od dneva zadnje.

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Uporaba ibandronske kisline v obliki injekcije pri bolnikih s serumskim kreatininom nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali s kreatininskim očistkom (izmerjenim ali ocenjenim) pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih podatkov iz študij, ki so vključevale take bolnike, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo serumski kreatinin enak ali manjši kot 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali očistek kreatinina (izmerjen ali ocenjen) enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Uporaba ibandronske kisline pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotrna. Ibandronske kisline pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo v 15 do 30 sekundah, vsake tri mesece.

Zdravilo moramo dajati izključno intravensko (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napake pri aplikaciji

Potrebna je previdnost, da injekcije ibandronske kisline ne damo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko poškodujemo tkivo.

Hipokalcemija

Ibandronska kislina lahko, tako kot drugi difosfonati, ki jih dajemo intravensko, povzroči prehodno zmanjšanje serumskih vrednosti kalcija.

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z ibandronsko kislino v obliki injekcije. Pred začetkom zdravljenja je treba učinkovito zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov.

Vsi bolniki morajo prejemati ustrezne dodatke kalcija in vitamina D.

Anafilaktična reakcija/šok

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

Pri dajanju intravenske injekcije ibandronske kisline mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzor. Če pride do pojava anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne/alergijske reakcije, takoj prekinite z injiciranjem in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Ledvična okvara

Bolnike, ki imajo sočasno še druge bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki za ledvice, je treba med zdravljenjem redno spremljati v skladu z dobro zdravniško prakso.

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj ibandronske kisline v obliki injekcije ne priporočamo bolnikom, ki imajo serumski kreatinin nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali kreatininski očistek, manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

Bolniki s srčno okvaro

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za srčno popuščanje, se je treba izogibati pretirani hidraciji.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli ibandronsko kislino za onkološke indikacije, so v obdobju po začetku trženja v zelo redkih primerih poročali o osteonekrozi čeljustnice (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja oz. nov ciklus zdravljenja odložiti.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja je priporočljivo, da se pred začetkom zdravljenja z ibandronsko kislino opravi zobozdravstveni pregled in individualna ocena koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti,
- rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje,
- sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu,
- slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilegajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcijo zob.

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in med zdravljenjem z ibandronsko kislino nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje ibandronske kisline.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z ibandronsko kislino, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo Ibandronska kislina Accord je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ibandronsko kislino lahko uporabljajo samo ženske v postmenopavzi, ženske v rodni dobi pa ga ne smejo uporabljati.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj resni poročani neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic in vnetje oči (glejte odstavek »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4).

Najpogosteje poročani neželeni učinki so artralgijski simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (glejte odstavek »Bolezen, podobna gripi«).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je celoten seznam znanih neželenih učinkov.

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

V ključni dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16550) je bila celokupna varnost ibandronske kisline 3 mg v obliki intravenske injekcije, dane vsake 3 mesece, in ibandronske kisline 2,5 mg, dane peroralno enkrat na dan, podobna. Celoten delež bolnikov, ki so imeli neželeni učinek, je bil 26,0 % za ibandronsko kislino 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece, po enem letu in 28,6 % po dveh letih. V večini primerov prekinitve terapije zaradi neželenih učinkov ni bila potrebna.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16550 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale ibandronsko kislino 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece ali ibandronsko kislino 2,5 mg na dan.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema		poslabšanje astme	preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok*†
Presnovne in prehranske motnje		hipokalcemija†		
Bolezni živčevja	glavobol			
Očesne bolezni			vnetje oči	
Žilne bolezni		flebitis/ tromboflebitis		
Bolezni prebavil	gastritis, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea, zaprtje			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, otekanje obraza/edem, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, mišičnoskeletna bolečina, bolečina v hrbtu	bolečina v kosteh	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic*† osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek na difosfonate)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*, utrujenost	reakcije na mestu injiciranja, astenija		

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Odkrito po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezen, podobna gripi

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

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnice so večinoma poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je na primer ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). O primerih osteonekroze čeljustnice so poročali v obdobju po začetku trženja za ibandronska kislino.

Vnetje oči

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

Anafilaktična reakcija/šok

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja ibandronske kisline ni na voljo.

Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko intravensko odmerjanje povzroči hipokalcemijo, hipofosfatemijo in hipomagnezemijo. Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti kalcija, fosforja in magnezija se mora popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata oziroma magnezijevega sulfata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso.

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

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

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

Dnevno in intermitentno (z 9- do 10-tedenskimi premori brez odmerkov na četrletje) dajanje peroralnih odmerkov, kot tudi intravensko dajanje ibandronske kisline, je pri ženskah v postmenopavzi sprožilo biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno inhibicijo resorpcije kosti.

Intravenske injekcije ibandronske kisline so zmanjšale vrednosti serumskih C-telopeptidov alfa verige kolagena tipa I (CTX) v 3 do 7 dneh po začetku zdravljenja in vrednosti osteokalcina v 3 mesecih.

Po prekinitvi zdravljenja se ponovno pojavijo patološke vrednosti zvišane resorpcije kosti, značilne za obdobje pred zdravljenjem, kar je povezano s postmenopavzno osteoporozo.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi s peroralnimi 2,5-mg odmerki ibandronske kisline enkrat na dan in intermitentnimi intravenskimi odmerki do 1 mg vsake 3 mesece, je pokazala normalno kakovost kosti brez znakov motenj mineralizacije. Tudi dveletno zdravljenje s 3-mg injekcijo ibandronske kisline je pokazalo pričakovano zmanjšanje kostne premene, normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Klinična učinkovitost

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

Ibandronska kislina 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece

Mineralna kostna gostota (MKG)

Ibandronska kislina v obliki 3-mg intravenske injekcije, ki se daje vsake 3 mesece, se je izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan peroralno v dveletni randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, neinferiorni študiji (BM 16550) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (1.386 žensk, starih 55 do 80 let z izhodiščno T-vrednostjo MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (preglednica 2).

Primarna analiza podatkov iz študije BM 16550 po enem letu in potrditvena analiza po dveh letih sta pokazali, da v povprečnem zvišanju MKG ledvene hrbtenice, kolka, stegneničnega vratu in trohantra 3-mg injekcija, dana vsake 3 mesece ni manj učinkovita kot 2,5 mg peroralno na dan (preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, stegneničnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16550.

	Enoletni podatki iz študije BM 16550		Dveletni podatki iz študije BM 16550	
	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 377)	ibandronska kislina 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 365)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 334)	ibandronska kislina 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 334)
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]				
MKG ledvene hrbtenice 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]
MKG kolka	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
MKG stegneničnega vratu	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
MKG trohantra	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ibandronska kislina 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece, se je izkazalo za boljše kakor peroralno dana ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p < 0,001$, in dveh letih, $p < 0,001$.

MKG ledvene hrbtenice se je po enem letu povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,1 % bolnikov (t. i. odzivni bolniki), ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 84,9 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,002$). Po dveh letih zdravljenja se je MKG ledvene hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,8 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcije, in 84,7 % bolnikov, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ($p = 0,001$).

Po enem letu je bilo na MKG kolka odzivnih 82,3 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 75,1 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,02$). Po dveh letih se je MKG kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 85,6 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcije, in 77,0 % bolnikov, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ($p = 0,004$).

Delež bolnikov, ki se jim je MKG lumbalne hrbtenice in kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti po enem letu je bil 76,2 % v skupini, ki je prejela 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 67,2 % v skupini, ki je prejela 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,007$). Po dveh letih je tem kriterijem zadostilo 80,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela 3 mg vsake 3 mesece, in 68,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela 2,5 mg na dan ($p = 0,001$).

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih. Po 12 mesecih je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti $-58,6\%$ za odmerjanje 3 mg v obliki intravenskih injekcij vsake 3 mesece in $-62,6\%$ za peroralno odmerjanje 2,5 mg na dan. Poleg tega je bilo 64,8 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, odzivnih (odzivnost so definirali kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča) v primerjavi s 64,9 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan peroralno. Zmanjšanje serumskih vrednosti CTX se je ohranilo preko dveh let, z več kot polovico odzivnih bolnikov v obeh skupinah.

Glede na rezultate študije BM 16550 pričakujemo, da je ibandronska kislina 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo vsake 3 mesece, najmanj enako učinkovita v preprečevanju zlomov kakor peroralno odmerjena ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina, 2,5-mg tableta, enkrat na dan

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

Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$) po 3 letih. Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi z značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

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

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

Učinek zdravljenja z ibandronsko kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnikov, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod $-2,5$ (preglednica 4). Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistim, ki so ga opazili v celotni populaciji.

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

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)

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

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

Peroralno zdravljenje z 2,5-mg tabletami ibandronske kisline enkrat na dan je povzročilo progresivno povišanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

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

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovani vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo pa so dosegli po 3 do 6 mesecih uporabe 2,5 mg ibandronske kisline enkrat na dan.

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

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Plazemske koncentracije ibandronske kisline se po intravenskem dajanju 0,5 mg do 6 mg povečujejo sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

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

ibandronske kisline), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

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

Izločanje

Ibandronska kislina se odstrani iz obtoka s kostno absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostanek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki.

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

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

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

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Farmakokinetika ibandronske kisline je pri moških in ženskah podobna.

Rasa

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

Bolniki z ledvično okvaro

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

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro (CLcr enak ali večji kot 30 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CLcr manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju 0,5 mg ibandronske kisline se je pri bolnikih s hudo motnjo ledvičnega delovanja celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, neledvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje ibandronske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Farmakokinetiko ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so proučevali le pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili s hemodializo. Farmakokinetika ibandronske kisline pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni poznana. Zaradi omejenih podatkov ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ne smemo uporabljati.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

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

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

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

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi ibandronske kisline pri bolnikih, starih manj kot 18 let, ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Mutagenost/kancerogenost:

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Specifičnih študij za 3-mesečno odmerjanje niso izvajali. V študijah z dnevnim intravenskim odmerjanjem pri podganah in kuncih, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja ibandronske kisline. Pridobivanje telesne mase je bilo pri F₁ potomcih podgan zmanjšano. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Drugi neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
ocetna kislina (ledocet)
natrijev acetat trihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine ibandronske kisline za injiciranje ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ali drugimi intravensko dajanimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz brezbarvnega stekla s sivim gumijastim zamaškom bata in zaporko; vsebujejo 3 ml raztopine za injiciranje.

Na voljo je pakiranje po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo ali po 4 napolnjene injekcijske brizge in 4 injekcijske igle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kadar se zdravilo daje v obstoječe intravenske infuzijske kanale, je infuzat lahko le izotonična raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-%) raztopina glukoze. To velja tudi za raztopine, ki se uporabljajo za spiranje metuljčka in drugih naprav.

Neuporabljeno raztopino za injekcije, injekcijske brizge in injekcijske igle zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

Naslednjih točk se je treba pri uporabi in odstranjevanju injekcijskih brizg in ostalih medicinskih ostrih predmetov strogo držati:

- injekcijske igle in injekcijske brizge se nikoli ne smejo uporabiti ponovno;
- uporabljenje injekcijske igle in injekcijske brizge odvrzite v zabojnik za ostre predmete;
- ta zabojnik shranjujte izven dosega otrok;
- dajanju uporabljenih zabojnikov za ostre predmete v gospodinjske odpadke se je treba izogibati;
- poln zabojnik odstranite v skladu z lokalnimi predpisi ali kot vam je naročil zdravstveni delavec.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE

Datum prve odobritve: 19. november 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 18. septembra 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Ibandronska kislina Accord 2 mg in 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (za onkološke indikacije)

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje (za indikacije, povezane z osteoporozo) Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti uvedbo opozorilne kartice za bolnika v zvezi z osteonekrozo čeljustnice.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ibandronska kislina Accord 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina in voda za injekcije. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala (2 mg/2 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo. Za infundiranje po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti zdravila po razredčitvi glejte navodila za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/798/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot;

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ibandronska kislina Accord 2 mg sterilni koncentrat
ibandronska kislina
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<,OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ibandronska kislina Accord 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina in voda za injekcije. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala (6 mg/6 ml)
5 vial (6 mg/6 ml)
10 vial (6 mg/6 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo. Za infundiranje po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Za rok uporabnosti zdravila po razredčitvi glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ibandronska kislina Accord 6 mg sterilni koncentrat
ibandronska kislina
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<,OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV >

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6 mg/6 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata) v 3 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, koncentrirana očetna kislina, natrijev acetat trihidrat in voda za injekcije. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla
4 napolnjene injekcijske brizge + 4 injekcijske igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/12/798/005 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/12/798/006 4 napolnjene injekcijske brizge

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ibandronska kislina Accord 3 mg injekcija
ibandronska kislina
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ibandronska kislina Accord 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ibandronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ibandronska kislina Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord
3. Kako boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ibandronska kislina Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ibandronska kislina Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ibandronska kislina Accord vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino. Spada v skupino zdravil imenovano difosfonati.

Zdravilo Ibandronska kislina Accord uporabljamo pri odraslih in vam ga bodo predpisali, če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti (metastaze v kosteh).

- Pomaga preprečiti zlome (frakture) kosti.
- Pomaga preprečiti druge težave s kostmi, zaradi česar bi potrebovali operacijo ali radioterapijo.

Zdravilo Ibandronska kislina Accord vam bodo lahko predpisali tudi, če imate zvišano koncentracijo kalcija v krvi zaradi tumorja.

Zdravilo Ibandronska kislina Accord zavira izločanje kalcija iz kosti. To pomaga zaustaviti napredovanje krhkosti vaših kosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord

Zdravila Ibandronska kislina Accord ne smete prejeti:

- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6
- če imate ali ste kadarkoli imeli nizke koncentracije kalcija v krvi.

Če se kar koli od zgoraj naštetega nanaša na vas, tega zdravila ne smete prejeti. Če ste negotovi, se, preden boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli ibandronsko kislino za stanja, povezana z rakom, so zelo redko poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja.

Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če:

- imate kakšne težave v ustih ali z zobmi, kot na primer slabo zdravje zob, bolezen dlesni ali predvideno izdrtje zob,
- niste deležni redne zobozdravstvene oskrbe ali dlje časa niste opravili zobozdravniškega pregleda,
- ste kadilec (to lahko poveča tveganje za zobozdravstvene težave),
- ste predhodno dobivali zdravilo iz skupine difosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje kostnih bolezni),
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z ibandronsko kislino opravite zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno (vključno z rednim ščetkanjem zob) in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega. Če se trenutno zdravite pri zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite svojega zdravnika o zobnem zdravljenju, svojemu zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z ibandronsko kislino.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so manjanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Pred začetkom uporabe zdravila Ibandronska kislina Accord se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste alergični (preobčutljivi) na druge difosfonate,
- če imate visoke ali nizke koncentracije vitamina D, kalcija ali drugih mineralov,
- če imate težave z ledvicami,
- če imate težave s srcem in vam je zdravnik priporočil, da omejite dnevni vnos tekočin.

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih resnih, včasih smrtnih, alergijskih reakcij.

Če se pri vas pojavi eden izmed naslednjih simptomov, kot je kratka sapa/težko dihanje, utesen občutek v grlu, otekel jezik, omotica, občutek izgube zavesti, rdečica ali zatekanje obraza, izpuščaj po telesu, slabost in bruhanje, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Ibandronska kislina Accord se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Ibandronska kislina Accord

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Ibandronska kislina Accord lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Ibandronska kislina Accord.

Še posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če v obliki injekcije prejimate antibiotik iz skupine aminoglikozidov, kot je gentamicin. Aminoglikozidi in zdravilo Ibandronska kislina Accord lahko znižajo koncentracijo kalcija v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite, zdravila Ibandronska kislina Accord ne smete prejeti. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, saj pričakujemo, da zdravilo Ibandronska kislina Accord nima vpliva ali pa ima zanemarljiv vpliv na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če želite voziti ali upravljati s stroji, se prej posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord

Prejemanje zdravila

- Zdravilo Ibandronska kislina Accord vam bo ponavadi dal zdravnik ali drugo zdravstveno osebo, ki ima izkušnje pri zdravljenju raka.
- Zdravilo Ibandronska kislina Accord boste prejeli v obliki infuzije v veno.

Med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Accord bo zdravnik verjetno naredil običajne preiskave krvi, da bo preveril, če prejimate pravi odmerek zdravila .

Koliko zdravila morate prejeti

Glede na vašo bolezen bo vaš zdravnik določil, kolikšen odmerek zdravila Ibandronska kislina Accord boste prejeli.

Če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti, je priporočeni odmerek 6 mg vsake 3-4 tedne, kot vsaj 15-minutna infuzija v veno.

Če imate zvišano koncentracijo kalcija v krvi zaradi tumorja, je priporočeni odmerek 2 mg ali 4 mg v enkratnem odmerku, odvisno od resnosti bolezni. Zdravilo mora biti dano v veno v obliki dvourne infuzije. V primeru nezadostnega odziva ali, če se vaša bolezen ponovno pojavi, se lahko razmisli o ponovnem odmerku.

Če imate težave z ledvicami, bo zdravnik morda prilagodil odmerek in čas intravenske infuzije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katere od naštetih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom – morda boste potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- bolečina in vnetje v očeh, ki trajata dlje časa,
- nova bolečina, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah. To so lahko zgodnji znaki možnega netipičnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali razjeda v vaših ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake hudih težav s čeljustjo (nekroza (odmrtje kostnega tkiva) čeljustnice);

- v primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu;
- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem. Lahko imate resno, morda življenjsko ogrožujočo alergijsko reakcijo (glejte poglavje 2).
- hude neželene kožne reakcije.

Ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- napad astme.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripi podobni simptomi, vključno z zvišano telesno temperaturo, mrzlico in drgetanjem, občutjem nelagodja, utrujenostjo, bolečino v kosteh, mišicah in sklepih. Ti simptomi ponavadi izginejo v nekaj urah ali dneh. Posvetujte se z medicinsko sestro ali zdravnikom, če ti neželeni učinki postanejo hujši ali če trajajo več kot nekaj dni;
- zvišanje telesne temperature,
- bolečina v želodcu in trebuhu, slaba prebava, slabost, bruhanje ali driska,
- nizka koncentracija kalcija ali fosfatov v krvi,
- spremembe v laboratorijskih vrednostih, kot sta gama GT ali kreatinin,
- težava s srčnim ritmom, imenovana kračni blok,
- bolečina v kosteh ali mišicah,
- glavobol, vrtoglavica ali občutek šibkosti,
- občutek žeje, vneto grlo, spremenjen okus,
- otekanje nog in stopal,
- bolečine v sklepih, artritis ali druge težave s sklepi,
- težave z obščitnično žlezo,
- modrice,
- okužbe,
- težava z očmi, imenovana očesna mrena,
- kožne težave,
- težave z zobmi.

Občasni (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- tresenje ali drgetanje,
- prenizka telesna temperatura (hipotermija);
- stanje, ki prizadene žile v možganih, imenovano cerebrovaskularna bolezen (kap ali krvavitev iz možganov),
- težave s srcem in obtočili (vključno s palpitacijami, srčno kapjo, hipertenzijo (zvišanim krvnim tlakom) in krčnimi žilami),
- spremembe v številu krvnih celic (anemija);
- visoka koncentracija alkalne fosfataze v krvi;
- zastajanje tekočin in otekanje (limfni edem);
- nabiranje tekočine v pljučih;
- težave z želodcem, kot sta gastroenteritis in gastritis;
- žolčni kamni;
- težave z uriniranjem, vnetje sečnega mehurja;
- migrena;
- bolečine v živcih, poškodbe živčnih korenov;
- gluhost;
- povečana občutljivost na zvok, okus ali dotik ali spremembe zaznavanja vonja;
- težko požiranje;
- ustne razjede, otekle ustnice (heilitis), ustni oprh;
- srbenje ali ščemenje kože okoli ust;

- bolečina v medenici, izcedek iz nožnice, srbenje ali bolečina v nožnici;
- rast kože, imenovana benigna neoplazma kože;
- izguba spomina;
- težave s spanjem, občutek zaskrbljenosti, čustvena nestabilnost ali menjava razpoloženja;
- kožni izpuščaj;
- izguba las;
- bolečina ali poškodba na mestu injiciranja;
- izguba telesne mase;
- ledvična cista (vrečka v ledvicah napolnjena s tekočino).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ibandronska kislina Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po razredčitvi

Kemična in fizikalna stabilnost po razredčitvi v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze je bila dokazana za 36 ur pri 25 °C in 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika moramo raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V normalnih razmerah naj zdravila ne bi shranjevali dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje vidne delce.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ibandronska kislina Accord

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina.
Ibandronska kislina Accord 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki 2,25 mg natrijevega ibandronata monohidrata).
Ibandronska kislina Accord 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala s 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki 6,75 mg natrijevega ibandronata monohidrata).
- Pomožne snovi so natrijev klorid, natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ibandronska kislina Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Ibandronska kislina Accord je koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat). Je brezbarvna, bistra raztopina.

Zdravilo je na voljo v vialah iz stekla (tipa I) z gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom s »flip-off« zaporko.

Ibandronska kislina Accord 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 2 ml koncentrata. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Ibandronska kislina Accord 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 6 ml koncentrata. Na voljo je v škatlah, v katerih je 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španija

Izdelovalec

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje: preprečevanje dogodkov, povezanih z okostjem pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Priporočeni odmerek za preprečevanje dogodkov, povezanih z okostjem pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh, je 6 mg intravensko, danih vsake 3 do 4 tedne. Odmerek infundiramo vsaj 15 minut.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 50$ in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 30$ in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh je treba upoštevati naslednja priporočila za odmerjanje, da se prepreči z okostjem povezane dogodke:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek	Volumen infuzije ¹ in čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri

¹ 0,9-% raztopina natrijevega klorida ali 5-% raztopina glukoze

² aplikacija vsake 3 do 4 tedne

15-minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Odmerjanje: zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Dajanje zdravila Ibandronska kislina Accord običajno poteka v bolnišnici. Odmerek določi zdravnik z upoštevanjem naslednjih dejavnikov.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Accord je potrebna zadostna rehidracija bolnika z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %). Upoštevati je treba tako resnost hiperkalcemije kot vrsto tumorja. Pri večini bolnikov s hudo hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu ≥ 3 mmol/l ali ≥ 12 mg/dl) zadošča enkratni odmerek 4 mg. Pri bolnikih z zmerno hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu < 3 mmol/l ali < 12 mg/dl) je učinkovit odmerek 2 mg. Najvišji preskušani odmerek v kliničnih preskušanjih je bil 6 mg, vendar ta odmerek ni povečal učinkovitosti.

*Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu izračunamo po naslednjih formulah:

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ali

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Če želimo korigirani kalcij v serumu, izražen v mmol/l, pretvoriti v mg/dl, vrednost pomnožimo s 4.

V večini primerov lahko zvišane koncentracije kalcija v serumu znižamo na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni za 2 mg in 4 mg odmerke. Mediana časa do relapsa pri odmerku 6 mg je bila 26 dni.

Način in pot dajanja

Koncentrat za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord damo kot intravensko infuzijo.

Vsebinsko vialo uporabimo, kot sledi:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in zasevki v kosteh – dodamo k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-% raztopine glukoze in infundiramo vsaj 15 minut. Glejte tudi zgornje poglavje o odmerjanju pri bolnikih z ledvično okvaro.
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije – dodamo k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-% raztopine glukoze in infundiramo 2 uri.

Opomba:

Da se izognemo možnim nezdružljivostim, lahko koncentrat za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord razredčimo le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze. Koncentrata za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord ne smemo mešati z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

Razredčene raztopine so za enkratno uporabo. Uporabljamo lahko le bistre raztopine brez delcev.

Priporočamo, da se razredčen pripravek uporabi takoj (glejte poglavje 5. Shranjevanje zdravila Ibandronska kislina Accord).

Nepazljivo intraarterijsko dajanje pripravkov, ki niso posebej priporočljivi za ta način dajanja, in paravensko dajanje lahko poškodujeta tkivo. Koncentrat za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord je treba dajati intravensko.

Koncentrat za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord damo v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Ibandronska kislina Accord ne dajemo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko to vodi v poškodbo tkiva.

Pogostnost dajanja

Za zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije običajno dajemo koncentrat za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord kot enkratno infuzijo.

Za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh infuzijo zdravila Ibandronska kislina Accord ponovimo v 3- do 4-tedenskih intervalih.

Trajanje zdravljenja

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo drugo infuzijo zaradi hiperkalcemije. Ponovitev zdravljenja pride v poštev pri ponavljajoči se hiperkalcemiji ali nezadostni učinkovitosti.

Bolniki z rakom dojke in metastazami v kosteh morajo prejeti infuzijo zdravila Ibandronska kislina Accord vsake 3 do 4 tedne. V kliničnih preskušanjih je zdravljenje potekalo do 96 tednov.

Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja s koncentratom za raztopino za infundiranje Ibandronska kislina Accord. Ker so v predkliničnih preskušanjih z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra tarčni organi za toksičnost, je treba pri zdravljenju spremljati ledvično in jetrno funkcijo.

Klinično pomembno hipokalcemijo (zelo nizke koncentracije kalcija v serumu) je treba popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.

Navodilo za uporabo

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ibandronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ibandronska kislina Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord
3. Kako prejemati zdravilo Ibandronska kislina Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ibandronska kislina Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ibandronska kislina Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ibandronska kislina Accord spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo difosfonati. Vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino.

Zdravilo Ibandronska kislina Accord zavre izgubo kostne mase tako, da zaustavi njeno nadaljnjo izgubo. S tem kostno maso poveča pri večini bolnic, ki ga jemljejo, čeprav same ne bodo videle ali čutile razlike. Zdravilo Ibandronska kislina Accord pomaga zmanjšati možnost zloma. Zmanjšanje zlomov je bilo dokazano za hrbtenico, ne pa za kolke.

Zdravilo Ibandronska kislina Accord vam je zdravnik predpisal za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, ker imate povečano tveganje za zlome. Osteoporoza je bolezen, zaradi katere postanejo kosti tanjše in šibkejše, kar se najpogosteje pojavlja pri ženskah po menopavzi. V menopavzi jajčniki prenehajo proizvajati ženski hormon estrogen, ki ženskam pomaga ohranjati zdravo okostje.

Prej ko nastopi menopavza, večje je tveganje za zlome pri osteoporozi. Drugi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za zlome, so:

- premajhen vnos kalcija in vitamina D s hrano,
- kajenje cigaret ali čezmerno pitje alkohola,
- pomanjkanje hoje ali drugih telesnih aktivnosti,
- družinska obremenjenost z osteoporozo.

Zdrav način življenja vam bo prav tako pomagal, da bo vaše zdravljenje čim bolj uspešno. To vključuje:

- uravnoteženo prehrano, bogato s kalcijem in vitaminom D,
- hojo ali druge telesne aktivnosti z vplivom na telesno maso,
- opustitev kajenja in zmerno pitje alkohola.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord

Ne prejemajte zdravila Ibandronska kislina Accord:

- če imate znižano koncentracijo kalcija v krvi, ali ste jo imeli v preteklosti. Prosimo, posvetujte se z zdravnikom;
- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli ibandronsko kislino za stanja, povezana z rakom, so zelo redko poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja.

Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če:

- imate kakšne težave v ustih ali z zobmi, kot na primer slabo zdravje zob, bolezen dlesni ali predvideno izdrtje zob,
- niste deležni redne zobozdravstvene oskrbe ali dlje časa niste opravili zobozdravniškega pregleda,
- ste kadilec (to lahko poveča tveganje za zobozdravstvene težave),
- ste predhodno dobivali zdravilo iz skupine difosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje kostnih bolezni),
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z ibandronsko kislino opravite zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno (vključno z rednim ščetkanjem zob) in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega. Če se trenutno zdravite pri zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite svojega zdravnika o zobnem zdravljenju, svojemu zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z ibandronsko kislino.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Nekateri bolniki morajo biti pri prejetju zdravila Ibandronska kislina Accord še posebno previdni. Preden boste prejeli zdravilo Ibandronska kislina Accord, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami, oslajeno ledvično delovanje, ste potrebovali dializo ali pa imate katero koli drugo bolezen, ki lahko vpliva na ledvice;
- če imate kakršne koli motnje presnove mineralov (kot je pomanjkanje vitamina D).
- Med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Accord morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Obvestite svojega zdravnika, če to ni mogoče.
- Če imate težave s srcem in vam je zdravnik omejil dnevni vnos tekočine.

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih resnih, včasih smrtnih, alergijskih reakcij.

Če se pri vas pojavi eden izmed naslednjih simptomov, kot je kratka sapa/težko dihanje, utesnjen občutek v grlu, otekel jezik, omotica, občutek izgube zavesti, rdečica ali zatekanje obraza, izpuščaji po telesu, slabost in bruhanje, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Zdravila Ibandronska kislina Accord se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Ibandronska kislina Accord

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Ibandronska kislina Accord se uporablja samo pri ženskah po menopavzi, ženske, ki še lahko imajo otroka, pa ga ne smejo jemati.

Ne jemljite zdravila Ibandronska kislina Accord, če ste noseči ali dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, ker pričakujemo, da zdravilo Ibandronska kislina Accord nima ali ima zanemarljiv učinek na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

Zdravilo Ibandronska kislina Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek (3 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako prejemati zdravilo Ibandronska kislina Accord

Priporočeni odmerek zdravila Ibandronska kislina Accord za intravensko injiciranje je 3 mg (1 napolnjena injekcijska brizga) vsake 3 mesece.

Injekcije mora v veno dajati zdravnik ali usposobljeni zdravstveni delavec. Ne dajajte si jih sami.

Raztopina za injiciranje se sme dajati le v veno in nikamor drugam v telo.

Nadaljevanje prejetanja zdravila Ibandronska kislina Accord

Za najboljši izkoristek zdravljenja je pomembno, da nadaljujete s prejetjem zdravila Ibandronska kislina Accord vsake 3 mesece, dokler vam je zdravljenje predpisal Ibandronska kislina Accord. Zdravilo Ibandronska kislina Accord lahko zdravi osteoporozo le, dokler nadaljujete z uporabo zdravila, čeprav ne boste videli ali čutili razlike. Po petih letih uporabe zdravila Ibandronska kislina Accord se prosimo posvetujte z zdravnikom glede nadaljevanja jemanja zdravila Ibandronska kislina Accord.

Jemati morate dodatke kalcija in vitamina D, kot vam jih je priporočal zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ibandronska kislina Accord, kot bi smeli

To lahko povzroči nizke koncentracije kalcija, fosforja ali magnezija v krvi. Vaš zdravnik lahko popravi te spremembe, tako da vam da injekcijo s temi minerali.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ibandronska kislina Accord

Dogovoriti se morate za termin za naslednjo injekcijo takoj, ko je mogoče. Po tem se vrnite na običajno shemo odmerjanja, ki je vsake 3 mesece od dneva zadnje injekcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se obrnite na medicinsko sestro ali zdravnika, če opazite katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem,
- vztrajna bolečina in vnetje oči (če traja dlje),
- na novo nastala bolečina, šibkost ali neugodje v stegnih, kolku ali dimljah. Lahko imate zgodnje znake možnega neobičajnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali rana v vaših ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake resnih težav s čeljustmi (nekrozo (mrtvo kostno tkivo) v čeljustnicah);
- v primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu;
- resna, možno življenjsko ogrožujoča alergična reakcija (glejte poglavje 2).
- hude neželene kožne reakcije.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- bolečina v želodcu (kot je npr. gastritis) ali trebuhu, slaba prebava, slabost, driska ali zaprtje,
- bolečina v mišicah sklepov ali hrbtu,
- občutek utrujenosti in izčrpanosti,
- simptomi, podobni gripi, vključno s povišano telesno temperaturo, drgetanjem in mraženjem, občutjem neugodja, utrujenostjo, bolečino v kosteh in bolečimi mišicami ter sklepi. Obrnite se na medicinsko sestro ali zdravnika, če simptomi postanejo moteči ali trajajo več kot nekaj dni;
- izpuščaj.

Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje vene,
- bolečina ali poškodba na mestu injiciranja,
- bolečina v kosteh,
- občutek šibkosti,
- napadi astme.
- simptomi nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija), vključno z mišičnimi krči ali krči in/ali mravljinčenjem v prstih ali okoli ust.

Redki (pojavi se pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- koprivnica.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ibandronska kislina Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Oseba, ki daje zdravilo, mora neuporabljeno raztopino, uporabljeno injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo zavreči, slednji dve v za to primerno posodo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ibandronska kislina Accord

- Ena napolnjena injekcijska brizga s 3 ml raztopine vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata). En ml raztopine vsebuje 1 mg ibandronske kisline.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ibandronska kislina Accord in vsebina pakiranja

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi je bistra, brezbarvna raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 ml raztopine. Zdravilo Ibandronska kislina Accord je na voljo v pakiranju po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo ali po 4 napolnjene injekcijske brizge in 4 injekcijske igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španija

Izdelovalec

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {datum}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za več informacij.

Dajanje zdravila Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi se daje intravensko 15 do 30 sekund.

Raztopina je dražeča, zato moramo zdravilo dajati izključno intravensko. Če nepazljivo injiciramo v tkiva okoli vene, lahko bolniki izkusijo lokalno draženje, bolečino in vnetje na mestu vboda.

Zdravila Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi **ne smemo** mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij (kot je raztopina Ringerjevega laktata, kalcijev heparin) ali drugimi intravensko dajanimi zdravili. Ker zdravilo Ibandronska kislina Accord dajemo skozi obstoječi intravenski infuzijski kanal, je intravenski infuzat lahko le izotonična raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-%) raztopina glukoze.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba injekcijo dati takoj, ko je mogoče. Po tem morajo biti injekcije načrtovane vsake 3 mesece od dneva zadnje injekcije.

Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Ibandronska kislina Accord ni na voljo.

Glede na poznavanje te skupine učinkovin, se lahko intravensko preveliko odmerjanje kaže v hipokalcemiji, hipofosfatemiji in hipomagnezemiji, kar lahko povzroči parestezijo. V hudih primerih bo morda potrebna intravenska infuzija ustreznih odmerkov kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata in magnezijevega sulfata.

Splošni nasveti

Ibandronska kislina Accord 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi lahko kot drugi intravensko dajani difosfonati povzročijo prehodno zmanjšanje koncentracije kalcija v serumu.

Hipokalcemijo in druge motnje v kosteh in presnovi mineralov moramo prepoznati in učinkovito zdraviti pred začetkom intravenskega zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Accord. Primeren vnos kalcija in vitamina D je pomemben pri vseh bolnikih. Vsi bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D.

Bolnike, ki imajo sočasno še druge bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki za ledvice, je treba med zdravljenjem redno spremljati v skladu z dobro medicinsko prakso.

Neuporabljeno raztopino za injiciranje, injekcijske brizge in injekcijske igle zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.