

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ibandronic acid Accord 2 mg концентрат за раствор за инфузија
Ibandronic acid Accord 6 mg концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала од 6 ml со 2 ml концентрат за раствор за инфузија содржи 2 mg ибандронска киселина (како натриум монохидрат).

Една вијала од 6 ml со 6 ml концентрат за раствор за инфузија содржи 6 mg ибандронска киселина (како натриум монохидрат).

За целосна листа на ексципиенси, види Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија (стерилен концентрат).
Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Ibandronic acid Accord е индициран кај возрасни пациенти за

- Спречување на коскени нарушувања (патолошки фрактури, компликации на коските за кои е потребна радиотерапија или хируршки зафат) кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски.
- Третман на хиперкалцемија предизвикана од тумор со или без метастази.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Пациентите кои се лекуваат со лекот Ibandronic acid Accord мора да добијат упатство за лекот и картичка со потсетник за пациентите.

Лекувањето со Ibandronic acid Accord е дозволено е да го започнат само лекари со икуство во лекување на канцер.

Терапијата со ибандронска киселина треба да се препишува само од лекари искусни во третирањето рак.

Дозирање

Превенција на коскени нарушувања кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски

Препорачана доза за спречување на коскени нарушувања кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски изнесува 6 mg интравенозна инјекција на секои 3-4 недели. Дозата треба да се примени како инфузија во времетраење од најмалку 15 минути.

Пократко (односно 15 минутно.) време на инфузија треба да се користи само кај пациенти со нормална функција на бубрезите или со благо оштетување на функцијата на бубрезите. Нема достапни податоци кои би ја карактеризирале употребата на кратко траење на инфузија кај пациенти со клиренс на креатинин понизок од 50 ml/min. Лекарите кои го препишуваат овој лек можат да пронајдат препорака за дозирање и употреба кај таа група на пациенти во Дел Пациенти со оштетена функција на бубрезите

Лекување на хиперкалцемија предизвикана од тумор

ML

Пред терапија со ибандронска киселина, пациентите треба соодветно да се рехидрираат со 9 mg/ml (0,9%) раствор на натриум хлорид. Во предвид треба да бидат земени сериозноста на хиперкалцемијата како и видот на тумор. Кај повеќето пациенти со остеолитични метастази на коските потребни се помали дози отколку кај пациентите со хуморална хиперкалцемија. Кај повеќето пациенти со сериозна хиперкалцемија (албумин-коригиран серумски калциум* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) соодветствува еднократна доза од 4 mg. Кај пациенти со умерена хиперкалцемија (албумин-коригиран серумски калциум* < 3 mmol/l or < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Најголема употребена доза во клиничките студии изнесувала 6 mg, меѓутоа оваа доза не довела до понатамошно подобрување на ефективност од лекувањето.

* Концентрација на албумин-коригиран калциум се пресметува на следниов начин:

$$\text{Албумин-коригиран калциум во серум (mmol/l)} = \text{калциум во серум (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8$$

Или

$$\text{Албумин-коригиран калциум во серум (mg/dl)} = \text{калциум во серум (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

За да ги претворите вредностите на албумин-коригиран калциум во серум изразен како mmol/l во mg/dl, вредноста треба да ја помножите со 4.

Во повеќето случаи, зголемено ниво на калциум во серум може да се намали до нормално ниво во рок од 7 дена. Просечното време до појава на релапс (враќање на вредностите на албумин-коригиран калциум во серум во концентрации поголеми од 3 mmol/l) изнесувало 18-19 дена за дози од 2 mg и 4 mg. За дози од 6 mg просечното време до релапс изнесувало 26 дена.

Ограничен број на пациенти (50 пациенти) примиле втора инфузија за хиперкалцемија. Повторното лекување може да се употреби во случај на повторувачка хиперкалцемија или недоволна ефективност. Ibandronic acid Accord концентрат за раствор за инфузија мора да се администрира како интравенска инфузија во времетраење од 2 часа.

Посебни популации

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата (види Дел 5.2).

Пациенти со оштетена функција на бубрезите

За пациентите со благо оштетување на функција на бубрезите (CLcr ≥ 50 и < 80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. За пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (CLcr ≥ 30 и < 50 ml/min) или тешко оштетување на функцијата на бубрезите (CLcr < 30 ml/min) кои се лекуваат поради спречување на коскени нарушувањасо канцер на дојка и метастази на коските, треба да се следат следниве препораки за дозирање (види Дел 5.2):

Клиренс на креатинин (ml/min)	Дозирање	Волумен ¹ на инфузија и време ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml концентрат за раствор за инфузија)	100 ml во времетраење од 15 минути
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml концентрат за раствор за инфузија)	500 ml во времетраење од 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за раствор за инфузија)	500 ml во времетраење од 1 час

¹ 0,9% раствор на натриум хлорид или 5% раствор на гликоза

² Се употребува на секои 3 до 4 недели

Не е спроведено истражување за 15-минутна инфузија кај пациенти заболени од канцер со CLCr <50 ml/min

Постара популација (>65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата (види Дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Ibandronic acid Accord кај деца и адолесценти помали од 18 години не е утврдена. Не се достапни податоци (види Дел 5.1 и Дел 5.2).

Начин на употреба

За интравенска администрација.

Содржината на вијалата мора да се искористи на следниот начин:

- Спречување на нарушување на коските – да се додадат 100 ml изотоничен раствор на натриум хлорид или 100 ml 5% раствор на глюкоза и се администрира како инфузија во времетраење од 15 минути. Погледнете и во погоре опишаниот дел за дозирање кај пациенти со оштетена функција на бубрезите.
- Третман на хиперкалцемија предизвикана од тумор –додадено во 500 ml изотоничен раствор од натриум хлорид или 500 ml 5% раствор на кестроза и да се администрира инфузијата во времетраење од 2 часа.

Само за еднократна употреба. Треба да се користи само бистар раствор, без честички.

Ибандронска киселина, концентрат за раствор за инфузија треба да се администрира како интравенска инфузија. Потребно е да се внимава да не се администрира ибандронска киселина, концентрат за раствор за инфузија интраартериски или паравенски, бидејќи тоа може да доведе до оштетување на ткивата.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на било кои останати состојки наведени во Дел 6.1
- Хипокалцемија

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Пациенти со нарушен метаболизам на коски и минерали

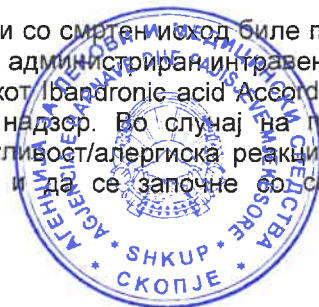
Хипокалцемијата и останатите нарушувања на коски и метаболизмот на минерали потребно е ефикасно да бидат излекувани пред да почне терапијата со ибандронска киселина на метастатски болести на коските.

За сите пациенти од големо значење е да земаат соодветни количини на калциум и витамин Д. Ако внесот преку исхраната не е доволен, пациентите треба да земаат додатоци на калциум и/или витамин Д.

Анафилактична реакција/шок

Случаи на анафилактичка реакција/шок, вклучувајќи и настани со смртен исход биле пријавени кај пациенти кои се лекувале со ибандронска киселина кој бил администриран интравенски. За време на администрација на интравенска инјекција на лекот Ibandronic acid Accord мора да биде достапна соодветна медицинска поддршка и мерки за надзор. Во случај на појава на анафилактична или некоја друга тешка реакција на преосетливост/алергиска реакција, треба веднаш да се прекине со администрација на инјекцијата и да се започне со соодветно лекување.

Остеонекроза на вилица



Кај пациентите кои употребувале ибандронска киселина за лекување на остеопороза, после ставање на лекот, многу ретко е забележана остеонекроза на вилицата (ONJ) (види Дел 4.8)

Потребно е да се одложи почетокот на лекувањето или новиот циклус на лекување кај пациенти со неоздравени отворени лезии на мекото ткиво во усната шуплина.

Пред почетокот на лекување со ибандронска киселина кај пациенти кои истовремено се носители на повеќе ризик фактори се препорачува да се направи преглед на забите и превентивни стоматолошки зафати и да се оцени односот бенефит ризик од лекување за секој пациент поединечно.

При оценка на ризикот за развој на остеонекроза (ON) на вилицата кај пациенти, потребно е да се земат во предвид следниве фактори на ризик:

- Потентност на лекот кој ја инхибира коскената ресорпција (поголем ризик постои при употребата на високо потентни соединенија), начинот на употреба (поголем ризик постои кај парентерална употреба) и кумулативната доза на терапијата на коскена ресорпција
- канцер, пропратни состојби (на пример, анемија, коагулопатија, инфекција), пушење
- Истовремена терапија: кортикостероиди, хемотерапија, инхибитори на ангиогенеза, радиотерапија на глава и врат
- Лоша орална хигиена, перидентална болест, лошо поставена протеза, на забите, историја на болест на заби, инвазивен стоматолошки зафат, на пр. екстракција на заб

Сите пациенти треба да бидат поттикнати за време на лекувањето со ибандронска киселина да одржуваат добра орална хигиена, редовно да посетуваат контролни стоматолошки прегледи и веднаш ги пријават сите орални симптоми како што се разлабавени заби, болка или оток, рани кои не заздравуваат или исцедок. За време на лекувањето со ибандронска киселина, инвазивни стоматолошки зафати треба да бидат изведувани после внимателна оценка и да се избегнуваат во период кој е близу времето кога се употребува лекот.

Планот на лекување на пациентите кај кои се развила ONJ мора да биде изработен од надлежниот лекар во непосредна соработка со стоматолог или орален хирург со искуство во лекување на остеонекроза на вилицата. Доколку е возможно треба да се размисли за краткотраен прекин на лекувањето со ибандронска киселина се додека оваа состојба не се повлече или додека не се ублажат факторите на ризик кои допринеле за развој на болеста.

Остеонекроза на надворешниот слушен канал

Остеонекроза на надворешниот слушен канал е забележана при употреба на биофосфонати, главно поврзана со долготрајна терапија. Можни ризик фактори за развој на остеонекроза на надворешен слушен канал се употреба на стероиди и хемотерапија и/или локални ризик фактори како што се инфекција или траума. Можноста за развој на остеонекроза на надворешниот слушен канал потребно е да се оцени кај пациенти кои употребуваат бисфосфонати и имаат симптоми кои ги опфаќаат увото вклучувајќи и хронична инфекција на увото.

Атипична фрактура на фемур

Атипична субтрохантерна дијафизеална скршеница на бутната коска е забележана кај пациенти лекувани со бисфосфонати, пред сè кај пациенти кои долготрајно употребувале лекови против остеопороза. Попречни и кратки скршеници на коската можно е да се случат во било кој дел од бутната коска, веднаш под малиот трохантер па се до просторот над супракондиларното подрачје. Овие фрактури можат да се случат после минимална траума или воопшто без траума, притоа некои пациенти чувствувале болка во бутот о препоните, која често била поврзувана со наодот за стрес скршеница на снимките, недели па и месеци пред да се презентира клиничка сликана целосната скршеница на бутната коска.

Фрактурите се често билатерални, затоа кај пациентите кои се лекуваат со бисфосфонати и кои имале скршеница на бутната коска треба да се прегледа и бутната коска на спротивната нога. Исто така забележано е слабо зараснување на овие скршеници.

Кај пациентите за кои постои сомневање за атипична скршеница на бутната коска треба да се размисли за прекинување на лекувањето со бисфосфонати според проценката на состојбата на пациентот и врз основа на проценка на односот помеѓу бенефитот и ризикот за секој пациент поединечно.

За време на лекувањето со бисфосфонати, пациентите треба да се советуваат да пријавуваат присуство на било каква болка во бутните, колковите или препоните и секој пациент кој ќе пријави вакви симптоми треба да биде прегледан со цел да се открие можна нецелосна фрактура на фемурот.

Пациенти со оштетена функција на бубрезите

Во клиничките студии не било докажано влошување на бубрежната функција за време на долготрајна терапија со ибандронска киселина. Врз основа на клиничката проценка на поединечен пациент, се препорачува да се следат бубрежната функција како и нивото на калциум, магнезиум и фосфат во серумот кај пациенти кои се лекуваат со ибандронска киселина. (види Дел 4.2)

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Бидејќи не се достапни клинички податоци, не може да се дадат препораки за дозирање кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (види Дел 4.2).

Пациенти со оштетена функција на срцето

Треба да се избегнува прекумерна хидратација кај пациенти кај кои постои ризик од појава на срцева слабост.

Пациенти со позната хиперсензитивност на други бисфосфонати

Треба да се внимава при лекување на пациенти со позната хиперсензитивност на други бисфосфонати.

Ексципиенси со познато дејство

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по вијала, т.е. 'во занемарливи количини на натриум'.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Се смета дека нема веројатност од појава на метаболни интеракции, бидејќи ибандронската киселина не ги инхибира главните хепатални P450 изоензими на црниот дроб и не го индуцира хепаталниот цитохром P450 систем кај стаорци (види Дел 5.2). Ибандронската киселина се елиминира исклучиво со бубрежна екскреција и не подлежи на никаков облик на биотрансформација.

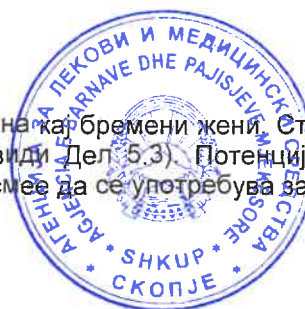
Потребна е внимателност при употреба на бисфосфонати со аминокликозиди, бидејќи и двата лека можат да го намалат нивото на калциум во серум за подолго време. Исто така, потребно е да се внимава на можно постоење на истовремена хипомагнезијемија.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Нема соодветни податоци за употребата на ибандронска киселина кај бремени жени. Студиите спроведени на стаорци покажале репродуктивна токсичност (види Дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Затоа, ибандронската киселина не смее да се употребува за време на бременост.

Лактација



Не е познато дали ибандронската киселина се излачува во мајчиното млеко. студии спроведени на стаорци во период на лактација покажале дека после интравенска употреба на ибандронска киселина биле измерени ниски концентрации на лекот во млекото. Ибандронската киселина не смее да се употребува во период на лактација.

Фертилитет

Нема податоци за влијанието на ибандронската киселина кај луѓето. Во репродуктивни студии на перорално администрирана ибандронска киселина настаорци била забележана намалена плодност на стаорците. Во студии спроведени на стаорци кои лекот го примиле интравенски, ибандронската киселина ја намалила плодноста при високи дневни дози (види Дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и користење на машини

Врз основа на фармакодинамскиот и фармакокинетичкиот профил и пријавените несакани дејства, не се очекува ибандронската киселина значајно да влијае врз способноста за управување со возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најсериозните пријавени несакани реакции се анафилактична реакција/шок, атипични скршеници на бутната коска, остеонекроза на вилицата и воспаление на очите (види Дел „Опис на одредени несакани реакции“ и Дел 4.4).

Лекувањето на хиперкалцемија предизвикана од тумор најчесто е поврзано со зголемување на телесната температура. Помалку често е пријавено намалување на нивото на калциум во серум под нормалните вредности (хипокалцемија).

Во повеќето случаи не е потребно лекувањеи симптомите се повлекуваат после неколку часа/денови. При спречување на коскени настани кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коските, третманот најчесто е поврзан со астенија, пропратена со зголемена телесна температура и главоболка.

Табеларен приказ на несакани реакции

Во табела 1 наведени се несакани реакции на лекот од пивот фаза III студијата(лекување на хиперкалцемија предизвикана од тумор: 311 пациенти третирани со ибандронска киселина од 2 mg или 4 mg; Спречување на коскени настани кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коските: 152 пациенти третирани со ибандронска киселина од 6 mg) и од искуство после ставање на лекот во промет.

Несаканите реакции се наведени во согласност со MedDRA класификација според органски системи и категорија на зачестеност. Зачестеноста е дефинирана на следниов начин : многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не многу чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$), непозната честота (не може да се процени од достапните податоци). Во рамки на секоја категорија на зачестеност, несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред во однос на нивната сериозност.



Табела 1 Несакани реакции пријавени при интравенска употреба на ибандронска киселина

Органски систем	Чести	Не многу чести	Ретки	Многу ретки	Непозната честота
Инфекции и инфестации	Инфекција	Циститис, вагинитис, орална кандидијаза			
Бенигни неоплазми, малигни и неклассифициран и неоплазми		Бенигна неоплазија на кожата			
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Анемија, крвна дискразија			
Нарушувања на имунолошкиот систем				Хиперсензитивност†, бронхоспазам†, ангиоедем† анафилактична реакција/шок† **	Егзацербација на астма
Нарушувања на ендокрин систем	Нарушување на паратиroidна жлезда				
Нарушувања во метаболизмот и исхраната	Хипокалцемија*	Хипофосфатемија			
Психијатриски нарушувања		Проблеми со спиење, анксиозност, емоционална лабилност			
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица, дисгезија (нарушување на сетилата за вкус)	Цереброваскуларни нарушувања, лезии на коренот на нервите, амнезија, мигрена, невралгија, хипертонија, хиперстезија, циркуларна парестезија, паросмија			

Нарушувања на очите	Катаракта		Воспаление на очи †**		
Нарушувања на увото и лабиринтот		Глувост			
Нарушувања на срцето	Блок на гранка	Исхемија на миокард, кардиоваскуларно нарушување, палпитации			
Нарушувања на респираторен систем, граден кош и медијастинални нарушувања	Фарингитис	Едем на бели дробови, стридор			
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Дијареа, повраќање, диспепсија, гастроинтестинални болки, нарушување на забите	Гастроентеритис, гастритис, улцери на устата, дисфагија, хелитис			
Нарушувања на црниот дроб и жолчката		Холелитијаза			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Нарушување на кожата, екхимоза	Осип, алопеција		Steven - Jhonson синдром†, мултиформен еритем †, булозен дерматитис†	
Нарушувања на мускуло-костениот систем и сврзното ткиво	Остеоартритис, мијалгија, артралгија, нарушување на зглобови, болка во коските		Атипични субтродант еричии и дијафизе ални скршеници на фемурот	Остеонекроза на вилицата†**, остеонекроза на надворешниот слушен канал (несакана реакција со бисфосфонати)†	

Нарушувања на бубрези и уринарни патишта		ретенција на урина, бубрежна циста			
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките		Болка во карлицата			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрирање	Пирексија, болест слична на грип **, периферен едем, астенија, жед	Хипотермија			
Испитувања	Зголемена концентрација на гама-ГТ, зголемено ниво на креатинин	Зголемено ниво на алкалната фосфатаза во крвта, намалена телесна тежина			
Повреди, труење и процедурални компликации		Повреда, болка на место на инјектирање			

**За дополнителни информации, види подолу

†Идентификувани после ставање на лекот во промет.

Опис на одредени несакани реакции

Хипокалцемија

Намалена бубрежна екскреција на калциум може да биде пропратена со намалување на нивото на фосфати во серум за кое не е потребно да се превземаат терапевтски мерки. Нивото на калциум во серум може да падне до хипокалцемични вредности.

Болест слична на грип

Била забележана болест слична на грип која вклучува треска, зголемена телесна температура и болка во коски и/или мускули. Во повеќето случаи не било потребно посебно лекување и симптомите исчезнале за неколку саати/дена.

Остеонекроза на вилица

Пријавени се случаи на остеонекроза на вилица претежно кај пациенти кои боледуваат од канцер и се лекувани со лекови кои ја инхибираат ресорпцијата на коските како што е ибандронска киселина (види Дел 4.4). Случаи на ONJ се пријавени после ставање на лекот во промет.

Воспаление на очите

Настани поврзани со воспаление на очите, како што се увеитис, еписклеритис и ексклеритис, се пријавени при употреба на ибандронска киселина. Кај некои пациенти овие симптоми не се повлекле се додека не престанала употребата на ибандронска киселина.

Анафилактична реакција/шок

Случаи на анафилактична реакција/шок, вклучувајќи и настани со смртен исход, биле забележани кај пациенти кои биле лекувани со интравенска администрација на ибандронска киселина.



Пријавување на несакани дејства

Ако забележите било каква појава на несакани дејства, обратете се кај Вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ова вклучува и какви било можни несакани дејства што не се наведени во ова упатство. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете во проценка на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Досега не се забележани случаи на акутно труење со ибандронска киселина, концентрат за раствор за инфузија. Бидејќи во претклиничките студии при високи дози утврдено е дека бубрезите и црниот дроб се целни органи за токсичност, затоа потребно е да се следи функцијата на бубрезите и црниот дроб. Клинички значајна хипокалцемија потребно е да се корегира со интравенска употреба на калциум глюконат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: лекови за лекување на болести на коските, бисфосфонати, АТС код: M05BA06.

Механизам на дејство

Ибандронска киселина припаѓа на група соединенија наречени бисфосфонати, лекови кои делуваат специфично на коските. Нивното селективно делување на коскениот ткиво се должи на високиот афинитет на бисфосфонатите кон минералите кои се наоѓаат во коските. Бисфосфонатите делуваат така што ја инхибираат активноста на остеокластите иако точниот механизам на делување сèуште не е јасен.

In vivo, ибандронската киселина спречува експериментално индуцирано уништување на коските предизвикано од прекин на гонадалната функција, ретиноиди, тумори или екстракти од тумори. Инхибиција на ендогената ресорпција на коските докажана е и во кинетички истражувања со ⁴⁵Са како и отпуштање на радиоактивен тетрациклин претходно вграден во скелетот.

Во дози кои биле значително повисоки од фармаколошки ефективните дози, ибандронската киселина немала никаков ефект на минерализацијата на коските.

Ресорпција на коските предизвикана од малигни болести се карактеризира со претерана ресорпција на коските која не е во рамнотежа со соодветно формирање на коските.

Ибандронската киселина селективно ја инхибира активноста на остеокластите, ја намалува ресорпцијата на коските и со тоа ги намалува скелетните компликации на коските предизвикани од малигна болест.

Клинички студии во лекување на хиперкалцемија предизвикана од тумор

Клиничките студии за хиперкалцемија предизвикана од малигни болести покажале дека инхибиторниот ефект на ибандронската киселина на остеолизата предизвикана од тумор, а особено на хиперкалцемија предизвикана од тумор, се карактеризира со намалување на калциумот во серумот и екскреција на калциум преку урина.

Во опсегот на препорачани дози за лекување, следниве стапки на одговор со соодветни интервали на доверба биле забележани во клиничките студии со почетен албумин-коригиран калциум во серум од $\geq 3,0$ mmol/l после соодветна рехидратација.



Доза на ибандронска киселина	% на пациенти со одговор	90%-ен интервал на доверба
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

За овие пациенти и дозирање, просечното време на постигнување на нормални нивоа на калциум во крв било од 4 до 7 дена. Просечното време на релапс (враќање на нивото на албумин-коригиран калциум над 3,0 mmol/l) било од 18 до 26 дена.

Клинички студии за спречување на коскени нарушувања кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски

Клиничките студии кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски покажале дека постои дозно зависен инхибиторен ефект на коскената остеопороза од дозата, изразена преку маркерите на ресорпција на коските и ефектот на промени на коските зависен од дозата.

Во една рандомизирана, плацебо контролирана фаза III студија со времетраење од 96 недели оценувано е спречување на коскени нарушувања кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски со интравенско администрирање на ибандронска киселина од 6 mg. Женските пациенти со канцер на дојка и радиолошки потврдени метастази на коските биле рандомизирани да примаат плацебо (158 пациенти) или 6 mg ибандронска киселина (154 пациенти). Во продолжение се наведени резултатите од оваа студија.

Примарни цели за ефикасност

Примарната цел на студијата била одредување на степенот на времето со морбидитет на коските (SMPR). Тоа била вкупна цел која ги имала следниве настани поврзани со коските (SRE) како под-компоненти:

- радиотерапија на коски поради лекување на скршеници/можни скршеници
- хируршка операција на коски поради лекување на скршеници
- скршеници на 'рбетен столб
- други скршеници освен тие на 'рбетен столб.

Анализата на SMPR била временски прилагодена и во предвид ја земала можноста за поврзаност помеѓу еден или повеќе настани во ериод од 12 недели. Настаните кои повторувале за потребите на анализата се броеле само еднаш. Во поглед на намалување на SRE податоците за време на оваа студија покажале значајна предност на ибандронска киселина 6 mg администриран интравенски, во однос на плацебо, измерено преку временски прилагодениот SMPR ($p=0,004$). Бројот на SRE, исто така бил наменет ризик со примање на ибандронска киселина 6 mg, со 40% намален ризик од појава на SRE во споредба со плацебо (релативен ризик 0,6, $p = 0,003$). Резултатите за ефикасност се сумирани во Табела 2.

Табела 2 Резултати за ефикасност (Пациенти со канцер на дојка и метастази на коски)

	Сите настани поврзани со коски (SRE)		
	Плацебо n=158	Ибандронска киселина 6 mg n=154	p-вредност
SMPR (по година на пациент)	1,48	1,19	$p=0,004$
Број на настани (по пациент)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE Релативен ризик	-	0,60	$p=0,003$

Секундарни цели за ефикасност

Ибандронска киселина 6 mg дневно администрирана преку интравенски пат, покажало статистички значајно подобрување на резултатите при болка во коски во однос на плацебо.

Намалување на болката под почетната вредност и значајно намалување на употреба на аналгетици забележано е за време на целокупната студија. Влошување на квалитетот на живот било значајно помало кај пациенти лекувани со ибандронска киселина во споредба со пациентите кои примале плацебо. Краток опис на секундарните резултати за ефикасност прикажани се во табела 3.

Табела 3 Секундарни резултати на ефикасност (пациенти со канцер на дојка и метастази на коски)

	Плацебо n=158	Ибандронска киселина 6 mg n=154	p-вредност
Болка во коски *	0,21	-0,28	p < 0,001
Употреба на аналгетици *	0,90	0,51	p= 0,083
Квалитет на живот *	-45,4	-10,3	p= 0,004

* Средна вредност на промена од почетна вредност до последна проценка

Кај пациенти лекувани со ибандронска киселина забележан е пад на маркерите на ресорпција на коските во урина (пиридинолин и деоксипиридинолин) кој бил статистички значаен во споредба со плацебо групата.

Во студија со 130 пациенти со метастатски канцер на дојка споредувана е безбедност од употреба на ибандронската киселина по пат на инфузија во времетраење од 1 час споредено со инфузија од 15 минути. Не е забележана разлика во показателите на бубрежната функција. Вкупниот профил на несакани реакции после 15 минутната инфузија бил во согласност со познатите безбедносни профили на лекот администриран со долготрајна инфузија и со употребата на 15 минутната инфузија не се идентификувани нови безбедносни ризици. Не е спроведено истражување на 15 минутна инфузија кај пациенти заболени од канцер на дојка со клиренс на креатинин <50 ml/min.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на ибандронската киселина кај деца и адолесценти помали од 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци.

5.2 Фармакокинетички својства

После инфузија во времетраење од 2-часа фармакокинетичките параметри за 2,4 и 6 mg ибандронска киселина се пропорционални на дозата.

Дистрибуција

После почетната системска експозиција ибандронската киселина брзо се врзува за коската или се елиминира преку урината. Кај луѓе, привидниот терминален волумен на дистрибуција изнесува најмалку 90 l и количината на дозата која достигнува до коските е проценета на 40-50% од циркулирачката доза.

Врзувањето на протеините во плазмата кај човекот е приближно 87% при терапевтски концентрации поради што постои мала веројатност од интеракција со други лекови како последица на истиснување.

Биотрансформација

Нема докази дека ибандронската киселина се метаболизира кај животни или луѓе.

Елиминација

Опсегот на забележаниот привиден полуживот е широк и зависи од дозата и чувствителноста на методата за определување, но привидниот терминален полуживот генерално се движи во опсег од 10 до 60 часа. Сепак, почетните нивоа во плазмата бргу опаѓаат достигнувајќи 10 %



од највисоките вредности за време од 3 и 8 часа по соодветно интравенско или перорално администрање. Кај пациенти со метастатска болест на коските не е забележано системско акумулирање во случај кога ибандронска киселина бил интравенски администриран еднаш на секои 4 недели во тек на 48 недели.

Вкупниот клиренс на ибандронска киселина е низок, со просечни вредности во граници од 84 до 160 ml/min. Реналниот клиренс (околу 60 ml/min кај здрави жени во период на постменопауза) изнесува 50-60% од вкупниот клиренс и зависи од клиренсот на креатинин. Се смета дека разликата помеѓу привидниот вкупен и ренален клиренс ја одржува апсорпцијата на коските.

Секреторниот пат на ренална елиминација не опфаќа познати кисели ниту базни транспортни системи вклучени во излучување на други супстанции. Освен тоа ибандронска киселина не ги инхибира изоензимите од цитохром P450 ензимскиот систем во црниот дроб кај луѓето и не го индуцира P450 ензимскиот систем во црниот дроб кај стаорците.

Фармакокинетика кај посебни популации

Пол

Биорасположливоста и фармакокинетиката на ибандронската киселина се слични кај мажите и жените.

Раса

Нема докази за клинички релевантни интеретички разлики помеѓу Азијци и белата раса во однос на распределбата на ибандронската киселина. Постојат само многу мал број на податоци за пациенти од африканско потекло.

Пациенти со оштетена функција на бубрези

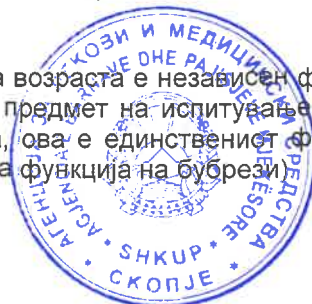
Изложеноста на ибандронска киселина кај пациенти со различен степен на оштетување на функцијата на бубрезите е поврзана со клиренсот на креатинин (CLCr). Кај пациенти со тешко оштетување на бубрезите (средна проценета вредност CLCr = 21,2 ml/min), средна вредност на AUC_{0-24h} прилагодена доза, била зголемена за 110% во однос на здрави доброволци. Во клиничката фармаколошка студија WP18551, после интавенска употреба на една доза од 6 mg (15-минутна инфузија), просечниот AUC₀₋₂₄ се зголемил за 14% и 86%, соодветно, кај лица со благо (средна проценета вредност CLCr=68,1 ml/min) односно умереноа (средна проценета вредност CLCr= 41,2 ml/min) оштетување на функцијата на бубрезите во однос на здрави доброволци, (средна проценета вредност CLCr=120 ml/min). Средна вредност на C_{max} не била зголемена кај пациенти со благо оштетување на бубрежната функција а била зголемена за 12% кај пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите. Кај пациенти со благо оштетување на функцијата на бубрезите (CLCr ≥50 и <80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти со канцер на дојка и метастази на коски кои се лекуваат поради спречување на коскени нарушувања и имаат умерено (CLCr ≥30 и <50 ml/min) или тешко оштетување на функцијата на бубрезите (CLCr <30 ml/min) се препорачува прилагодување на дозата(види Дел 4.2).

Пациенти со оштетена функција на црн дроб (види Дел 4.2)

Нема фармакокинетички податоци за ибандронска киселина кај пациенти кои имаат оштетена функција на црниот дроб. Црниот дроб нема значајна улога во клиренсот на ибандронската киселина, бидејќи не се метаболизира, туку се елиминира со ренална екскреција и со врзување во коските. Од овие причини нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти ко имаат оштетување на функцијата на црниот дроб. Понатаму, со оглед на фактот што врзувањето на ибандронска киселина за протеините во терапевтски концентрации е ниско (87%) не постои можност дека хипопотеинемијата кај тешки заболувања на црниот дроб би довела до клинички значајни зголемувања на слободните плазма концентрации на ибандронска киселина.

Постара популација (види Дел 4.2)

За време на мултиваријантни анализи, не било утврдено дека возраста е независен фактор во врска со било кој од фармакокинетските параметри кои биле предмет на испитување. Бидејќи функцијата на бубрезите со тек на стареењето се намалува, ова е единствениот фактор кој треба да се земе во предвид. (види Дел Пациенти со оштетена функција на бубрези)



Педијатриска популација (види Дел 4.2 и Дел 5.1)

Нема податоци за употребата на ибандронска киселина кај пациенти помали од 18 години.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Во претклинички студии токсичните ефекти забележани се само при изложеност во дози кои се сметаат за значајно повисоки од максималните дозволени дози кај луѓето, што упатува на мала значајност за клиничка примена.

Како и кај другите бисфосфонати, бубрезите се идентификувани како примарни целни органи од системска токсичност.

Мутагеност/Канцерогеност

Не се забележани знаци на можна канцерогеност. Во тестовите за генотоксичност не биле докажани генетски активности на ибандронска киселина.

Репродуктивна токсичност

Не се забележани докази за директна токсичност на плодот или тератоген ефект кај стаорци и зајци кај кои ибандронската киселина е администрирана по интравенски пат. Во репродуктивни истражувања при перорална администрација кај стаорци, ефектот на плодност опфаќал зголемен преимплантациски губиток во дози од 1 mg/kg/ден па дури и поголеми. Во репродуктивните истражувања на стаорци кај кои лекот бил администриран по интравенски пат, ибандронската киселина го намалила бројот на сперматозоиди про дози од 0,3 и 1 mg/kg/ден и била забележана намалена плодност кај мажјаци при дози од 1 mg/kg/ден а кај женски при дози од 1,2 mg/kg/ден. Несаканите ефекти на ибандронска киселина забележани при истражување на репродуктивната токсичност кај стаорци се еднакви на очекувањето за бисфосфонати како група на лекови. Тие вклучуваат и намален број на места за имплантација, пореметување на природно раѓање (дистоција) и зголемување на висцерални варијации (синдром на бубрези, карлица и уретри) како и абнормалности на забите во F1 потомство на стаорците.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид

Натриум ацетат трихидрат

Глацијална оцетна киселина

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

За да се избегнат потенцијални инкомпатибилности, ибандронска киселина, концентрат за раствор за инфузија треба да се разредува само со изотоничен раствор од натриум хлорид или 5% гликозен раствор.

Ибандронска киселина, концентрат за раствор за инфузија не треба да се меша со раствори кои содржат калциум.

6.3 Рок на траење

3 години.



По разредување:

Хемиската и физичката стабилност во подготвена состојба по разредување во 0,9 % натриум хлорид или 5% раствор на гликоза е потврдена до 36 часа на температура од 25°C и 2°C до 8°C.

Од микробиолошка гледна точка, растворот за инфузија треба веднаш да се употреби. Доколку не се употреби веднаш, времето на чување во подготвена состојба и условите на чување пред употреба се одговорност на пациентот и обично не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C, освен ако разредувањето се одвива во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Начин за чување

За овој лек не се потребни посебни услови за чување.

За начин на чување по разредување, види Дел 6.3.

6.5 Вид и содржината на пакувањето

6 ml стаклена вијала (тип I) со етилен тетрафлуороетилен гумен затворац со алуминиумска фолија со flip-off капаче Достапно во пакувања кои содржат 1 вијала со 2 ml концентрат.

6 ml стаклена вијала (тип I) со етилен тетрафлуороетилен гумен затворац со алуминиумска фолија со flip-off капаче Достапно во пакувања кои содржат 1,5 или 10 вијала со 6 ml концентрат.

Сите големини на пакувања немора да бидат ставени во промет.

6.6 Инструкции за употреба и ракување

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани.
во согласност со локалните закони.

7. Носител на одобрението за ставање на лек во промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ ул. Јадранска магистрала бр.31, 1000 Скопје

8. Број и датум на решение за промет

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет

10. Датум на последна ревизија на текстот

Јуни, 2023 година

