

## 1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina Synthon 50 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje 54 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do sivo bele, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete, dolžine 9 mm in z oznako »I9BE« na eni ter »50« na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ibandronska kislina Synthon je indicirano 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.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ibandronska kislina Synthon lahko začne le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 50 mg filmsko obložena tableta na dan.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Jetrna okvara*

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Ledvična okvara*

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) se priporoča prilagoditev odmerka na eno 50 mg filmsko obloženo tableto vsak drugi dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) je priporočeni odmerek ena 50 mg filmsko obložena tableta enkrat na teden. Glejte zgornja navodila za odmerjanje.

### *Starejši*

Prilagajanje odmerkov ni potrebno. (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnosti in učinkovitosti ibandronske kisline pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso ugotovili. Podatkov ni na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### Način uporabe

#### Za peroralno uporabo.

Tablete Ibandronska kislina Synthron je treba vzeti zjutraj na tešče (najmanj 6 ur) in pred prvim zaužitjem hrane ali pijače v dnevu. Pred jemanjem zdravila Ibandronska kislina Synthron se je prav tako treba izogibati jemanju drugih zdravil in dodatkov (vključno s kalcijem). Po zaužitju tablete bolnik najmanj 30 minut ne sme zaužiti ničesar. Vodo lahko med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Synthron pijemo kadar koli (glejte poglavje 4.5). Vode z visoko koncentracijo kalcija se ne sme uporabljati. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je pripočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.

- Tablete je treba pogoltniti cele s polnim kozarcem vode (180 do 240 ml), bolnik pa mora pri tem stati ali sedeti pokončno.
- Po zaužitju zdravila Ibandronska kislina Synthron bolniki 60 minut ne smejo leči.
- Bolniki tablet ne smejo žvečiti, sesati ali drobiti, ker se lahko pojavi orofaringealna ulceracija.
- Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnik zaužije z zdravilom Ibandronska kislina Synthron

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (-e) ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1..
- Hipokalcemija.
- Nepravilnosti ezofagusa, ki upočasnjujejo praznjenje, kot sta zožitev ali ahalazija ezofagusa.
- Nezmožnost stanja ali pokončnega sedenja vsaj 60 minut.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Bolniki z motnjami presnove kosti in mineralov*

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Synthron je potrebno 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, vitamina D ali oboje.

#### *Draženje prebavil*

Peroralno uporabljeni difosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavne cevi. Zaradi možnega draženja in poslabšanja osnovne bolezni, je pri dajanju zdravila Ibandronska kislina Synthron bolnikom z aktivnimi težavami v zgornjem delu prebavne cevi (npr. Barrettov

požiralnik, disfagija, druge bolezni ezofagusa, gastritis, duodenitis ali razjede) potrebna previdnost.

Pri bolnikih zdravljenih s peroralnimi difosfonati so poročali o neželenih dogodkih, kot so vnetje ezofagusa, razjede na ezofagusu in erozije ezofagusa. V nekaterih primerih so bili neželeni dogodki hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko pa so bili povezani s krvavitvijo ali spremljajočo zožitvijo ali perforacijo ezofagusa. Zdi se, da je tveganje za nastanek hudih neželenih dogodkov na ezofagusu večje pri bolnikih, ki zdravila ne jemljejo v skladu z navodili za odmerjanje in/ali tistih, ki nadaljujejo z jemanjem peroralnih difosfonatov tudi po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje ezofagusa. Bolniki morajo biti posebej pozorni in zdravilo jemati v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Zdravniki morajo biti pozorni na kakršnekoli znake ali simptome, ki kažejo na možno ezofagalno reakcijo. Če se pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Synthron pojavijo disfagija, bolečina pri požiranju, retrosternalna bolečina ali pojav ali poslabšanje zgage, morajo zdravljenje z zdravilom Ibandronska kislina Synthron prekiniti in poiskati zdravniško pomoč.

Medtem ko v nadzorovanih kliničnih preskušanjih niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih difosfonatov, so v obdobju trženja zdravila poročali o želodčnih razjedah in razjedah na dvanajstniku, med katerimi je bilo nekaj hudih primerov z zapleti.

#### *Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)*

Ker acetilsalicilno kislino, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost

#### *Osteonekroza čeljustnic*

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ibandronska kislina za indikacije v onkologiji, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Synthron priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni in anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Synthron skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov

v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, oteklina, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Ibandronska kislina Synthron.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Synthron, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

#### *Osteonekroza zunanjšega slušnega kanala*

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

#### *Atipični zlom stegenice*

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o atipičnih subtrohanternih in diafiznih zlomih stegenice, zlasti pri bolnikih, ki so dolgo prejeli zdravila proti osteoporozi. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjer koli na stegenici, od spodnje strani malega trohanterja do tik nad suprakondilarno razširitvijo. Ti zlomi nastanejo po majhni travmi ali brez travme, pri nekaterih bolnikih pa se pojavi bolečina v stegnu ali dimljah, pogosto povezana s slikovnimi značilnostmi stresnih zlomov, ki traja več tednov ali mesecev, preden pride do popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki so prejeli difosfonate in pri katerih se je pojavil zlom diafize stegenice, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipični zlom stegenice, je treba po oceni bolnika pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z difosfonati na podlagi ocene tveganja in koristi pri posameznem bolniku.

Med zdravljenjem z difosfonati je treba bolnikom svetovati, da poročajo o kakršni koli bolečini v stegnu, kolku ali dimljah, vse bolnike, pri katerih se pojavijo ti simptomi, pa je treba pregledati in ugotoviti, ali imajo nepopoln zlom stegenice.

#### *Delovanje ledvic*

V kliničnih študijah niso ugotovili nikakršnih dokazov slabšanja delovanja ledvic pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Ibandronska kislina Synthron. Kljub temu je glede na klinično oceno posameznega bolnika priporočljivo spremljati delovanje ledvic ter koncentracijo kalcija, fosfata in magnezija v serumu.

#### Bolniki z znano preobčutljivostjo za druge difosfonate

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

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Medsebojno delovanje med zdravilom in hrano

Pripravki, ki vsebujejo kalcij in druge večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), vključno z mlekom in hrano, lahko vplivajo na absorpcijo tablet Ibandronska kislina Synthron 50 mg. Zato po peroralnem jemanju zdravila najmanj 30 minut takih pripravkov ali hrane ne smemo zaužiti.

Ko so tablete ibandronske kisline jemali 2 uri po standardnem obroku, je bila biološka uporabnost zmanjšana za približno 75 %. Zato priporočamo, da bolnik zaužije tablete po postu prek noči (post naj traja najmanj 6 ur), po zaužitem odmerku pa naj počaka še najmanj 30 minut pred pitjem ali hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

##### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov 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.

##### Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> in zaviralci protonske črpalke

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravenski ranitidin povečal biološko uporabnost ibandronske kisline za 20 % (kar je znotraj normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske kisline). To je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Pri sočasnem jemanju zdravila Ibandronska kislina Synthron H<sub>2</sub>-antagonisti ali drugimi zdravili, ki zvečajo pH želodca, pa prilagajanje odmerkov ni potrebno.

##### Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Ker acetilsalicilno kislino, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

##### Aminoglikozidi

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 zdravila Ibandronska kislina Synthron 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. Zdravilo Ibandronska kislina Synthron 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 Synthron 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, draženje prebavil in vnetje oči (glejte odstavek "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4). Zdravljenje je bilo najpogosteje povezano z znižanjem serumskega kalcija na pod spodnjo mejo normale (hipokalcemija), sledi dispepsija.

#### Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke iz dveh ključnih študij faze III (preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh: 286 bolnikov se je zdravilo z ibandronsko kislino 50 mg, dajano peroralno) 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 zdravila, o katerih so poročali pri peroralni uporabi ibandronske kisline**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Ni znano</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		anemija			

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				preobčutljivost †, bronhospazem †, angioedem †, anafilaktična reakcija/šok †* *	poslabšanje astme
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipokalcemija **				
<b>Bolezni živčevja</b>		parestezija, disgevizija (spremembe okušanja)			
<b>Očesne bolezni</b>			vnetje očesa †**		
<b>Bolezni prebavil</b>	ezofagitis, bolečina v trebuhu, dispepsija, navzea	krvavitev, razjeda na dvanajstniku, gastritis, disfagija, , suha usta			
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		pruritus		Stevens-Johnsonov sindrom †, multiformni eritem †, bulozni dermatitis †	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			atipični sub-trohanterni in diafizni zlomi stegenice †	osteonekroza čeljustnic †**  osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) †	
<b>Bolezni sečil</b>		azotemija (uremija)			

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Ni znano</b>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija	bolečina v prsnem košu, bolezen, podobna gripi, splošno slabo počutje, bolečina			
<b>Preiskave</b>		povišan paratiroidni hormon v krvi			

\*\* Glejte dodatne informacije spodaj.

† Ugotovljeno 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.

#### Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

#### Vnetje očesa

Pri uporabi ibandronske kisline so poročali o vnetjih očesa, kot so uveitis, episkleritis in skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso izginili, dokler se uporaba ibandronske kisline ni končala.

#### Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510



e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Za ravnanje pri prevelikem odmerjanju z zdravilom Ibandronska kislina Synthron ni posebnih priporočil. Preveliko peroralno odmerjanje pa lahko povzroči neželene dogodke v zgornjem gastrointestinalnem traktu, kot so razdražen želodec, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda. Za vezavo zdravila Ibandronska kislina Synthron je treba zaužiti mleko ali antacide. Zaradi možnosti vzdraženja ezofagusa bruhanja ne smemo izzvati, bolnik pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati.  
Oznaka ATC: M05B A 06

##### 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, natančni mehanizem pa še vedno ni jasen.

##### Farmakodinamični učinki

*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 <sup>45</sup>Ca in s sproščanjem radioaktivnega tetraciklina, predhodno vgrajenega v okostje.

Pri odmerkih, ki so bili znatno 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 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 s tabletami ibandronske kisline 50 mg so raziskovali v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih faze III, ki so potekala 96 tednov. Bolnice z rakom dojke in radiološko potrjenimi metastazami v kosteh so prejemale placebo (277 bolnic) ali 50 mg ibandronske kisline (278 bolnic). Izsledki teh preskušanj so povzeti spodaj.

##### *Primarni cilj študije učinkovitosti*

Primarni cilj študije je bil stopnja hitrosti obolevnosti okostja (SMPR – skeletal morbidity period rate). Cilj študije 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. Večkratni dogodki so bili za namen analize upoštevani le enkrat v kateremkoli 12-tedenskem obdobju. Združeni podatki teh študij so pokazali značilno prednost zdravila ibandronske kisline 50 mg, danega peroralno, pred placebom v zmanjšanju SRE, ki so jih merili s SMPR ( $p = 0,041$ ). V primerjavi s placebom je bilo tveganje za nastanek SRE pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ibandronske kisline, za 38 % manjše (relativno tveganje 0,62,  $p=0,003$ ). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2.

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

	vsi z okostjem povezani dogodki (SREs)		
	Placebo n = 277	Ibandronska kislina 50 mg n = 287	p-vrednost
SMPR (na bolnik na leta)	1,15	0,99	p = 0,041
relativno tveganje SRE	-	0,62	p = 0,003

*Sekundarni cilji študije učinkovitosti*

V primerjavi s placebom se je pri zdravlilu ibandronske kisline 50 mg pokazalo statistično značilno izboljšanje rezultata pri oceni bolečine v kosteh. Zmanjšanje bolečin je bilo skozi vso raziskavo pod vrednostjo pred začetkom zdravljenja v primerjavi s placebom, signifikantno pa je bila zmanjšana tudi uporaba analgezije. Poslabšanje kakovosti življenja in status učinka po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) sta bila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ibandronske kisline, v primerjavi s placebom značilno manjša. Koncentracije označevalca resorpcije kosti CTx (C-terminalni telopeptid, ki se sprosti s kolagena tipa I) v seču so bile v skupini zdravljeni z ibandronske kislino 50 mg v primerjavi s placebom značilno znižane. Znižanje koncentracij CTx v seču je bilo značilno v korelaciji s primarnim ciljem študije učinkovitosti SMPR (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). Preglednica 3 nudi tabelaričen pregled sekundarnih rezultatov učinkovitosti.

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

	Placebo n = 277	Ibandronska kislina n = 287	p-vrednost
bolečina v kosteh *	0,20	- 0,10	p = 0,001
uporaba analgezije *	0,85	0,60	p = 0,019

kakovost življenja *	- 26,8	- 8,3	p = 0,032
status učinka po SZO*	0,54	0,33	p = 0,008
koncentracija CTx v seču**	10,95	- 77,32	p = 0,001

\* Povprečna sprememba od začetne do zadnje ocene.

\*\* Mediana sprememba od začetne do zadnje ocene.

*Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)*

Varnosti in učinkovitosti ibandronske kisline pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso ugotovili. Podatki niso na voljo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem jemanju je absorpcija ibandronske kisline v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta hitra. Najvišje plazemske koncentracije so bile med postom dosežene v obdobju od 0,5 do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost je bila okoli 0,6 %. Obseg absorpcije je pri sočasnem jemanju hrane ali pijače (druge kot voda) zmanjšan. Pri sočasnem jemanju ibandronske kisline s standardnim zajtrkom se biološka uporabnost zmanjša za okoli 90 % v primerjavi z biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri bolnikih po postu. Pri jemanju 30 minut pred obrokom, je zmanjšanje biološke uporabnosti približno 30%. Če vzamemo ibandronsko kislino 60 minut pred obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana.

Ko so tablete ibandronske kisline dali 2 uri po standardnem obroku, se je biološka uporabnost zmanjšala za 75 %. Zato je priporočljivo, da bolnik vzame tablete po postu prek noči (post naj traja najmanj 6 ur), po vzetem odmerku pa mora miniti vsaj 30 minut, preden bolnik zaužije pijačo ali hrano (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. 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

Absorbiran delež ibandronske kisline se iz sistema krvnega obtoka odstrani z absorpcijo v kostno tkivo (predvidoma 40 do 50 %), preostanek pa se nespremenjen izloči skozi ledvice. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen s fecesom.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok ter odvisen od odmerka in občutljivosti metode. Navidezni terminalni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 60 ur. Začetne plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

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 povezan s kreatininskim očistkom. 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 izoenzimov 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.

#### *Okvara ledvic*

Izpostavljenost ibandronski kislini pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je povezana s kreatininskim očistkom (CLcr). Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CLcr  $\leq$ 30 ml/min), ki so peroralno prejeli 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3- krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo (CLcr  $\geq$ 80 ml/min). Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zmanjšan na 44 ml/min v primerjavi s 129 ml/min pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr  $\geq$ 50 in  $<$ 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr  $\geq$ 30 in  $<$ 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLcr  $<$ 30 ml/min) se priporoča prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

#### *Jetrna okvara (glejte poglavje 4.2)*

Pri bolnikih 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. Vežava 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 (glejte poglavje 4.2)*

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preskušanimi 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 zdravila ibandronske kisline pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni 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/kancerogenost*

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

#### *Vplivi na sposobnost za razmnoževanje*

Po intravenskem ali peroralnem 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 Fl.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
krosповidon (E1202)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
natrijev stearilfumarat

#### Obloga tablet:

polivinilalkohol  
makrogoli/PEG 3350  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti (OPA/Al/PVC: Al pretisni omoti)  
3 leta (PVC/PVDC: Al pretisni omoti)

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

OPA/Al/PVC: Al pretisni omoti v škatlah

1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 in 210 tablet.

PVC/PVDC: Al pretisni omoti v škatlah

1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 in 210 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust zdravil v okolje je treba čim bolj zmanjšati.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Synthon BV  
Microweg 22,  
6545 CM Nijmegen  
Nizozemska

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

H/14/00754/001-036

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 24. 07. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 05. 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 11. 2020