

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina STADA 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 6 mg ibandronske kisline (v obliki 6,75 mg natrijevega ibandronata monohidrata).

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg ibandronske kisline (v obliki 1,13 mg natrijevega ibandronata monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

natrij (manj kot 1 mmol na odmerek)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
Bistra, brezbarvna raztopina.

pH nerazredčenega zdravila: 4,9–5,5.

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

Bolnikom, ki prejemajo ibandronsko kislino v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje, je treba izročiti 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, ki se jo daje vsake 3 do 4 tedne. Odmerek je treba infundirati vsaj 15 minut.

Krajši čas infuzije (tj. 15 min) se uporablja samo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic. Podatkov, ki bi opisovali uporabo krajšega časa infuzije pri bolnikih z očistkom kreatinina manjšim od 50 ml/min, ni na voljo. Pri tej skupini bolnikov morajo zdravniki upoštevati navodila za odmerjanje in način uporabe, ki so navedeni v poglavju Okvara ledvic (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Pred zdravljenjem z ibandronsko kislino izvedemo ustrezno hidracijo bolnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotno). Presoditi je treba tako o stopnji hiperkalcemije kot 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 je bil uporabljen v kliničnih preskušanjih je bil 6 mg, vendar se ta odmerek ni pokazal kot bolj učinkovit.

* Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu se izračuna po naslednji formuli:

$$\begin{aligned} \text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} &= \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{ali} \\ \text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} &= \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

Za pretvorbo korigiranega kalcija v serumu, izraženega v mmol/l, v mg/dl, se vrednost pomnoži s 4.

V večini primerov se lahko povečano koncentracijo kalcija v serumu zmanjša na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega povečanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni pri 2-miligramskih in 4-miligramskih odmerkih. Mediana časa do relapsa je pri odmerku 6 mg znašala 26 dni.

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo še drugo infuzijo proti hiperkalcemiji. Ponovitev zdravljenja pride v poštev v primeru ponavljajoče se hiperkalcemije ali nezadostne učinkovitosti.

Koncentrat za raztopino za infundiranje z ibandronsko kislino je treba dajati v obliki intravenske infuzije 2 uri.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic ($\text{CLcr} \geq 50$ in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($\text{CLcr} \geq 30$ in < 50 ml/min) ali hudo okvaro ledvic ($\text{CLcr} < 30$ 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)	odmerjanje	Volumen ¹ in čas ² infuzije
≥ 50 $\text{CLcr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥ 30 $\text{CLcr} < 50$	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-odstotna raztopina natrijevega klorida ali 5-odstotna raztopina glukoze

² dajanje vsake 3 do 4 tedne

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

Starejši (> 65 let)

Prilagoditev odmerjanja ni potrebna (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 – doda se k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-odstotne raztopine dekstroze in infundira najmanj 15 minut. Za bolnike z ledvično okvaro glejte tudi zgornji odstavek.
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije – doda se k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-odstotne raztopine dekstroze in infundira 2 uri.

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

Koncentrat za raztopino za infundiranje z ibandronsko kislino se daje v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje z ibandronsko kislino 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 presnove mineralov

Pred začetkom zdravljenja metastatske 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 prejemati 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 koncentrata za raztopino za infundiranje z ibandronsko kislino 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.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli ibandronsko kislino 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 ibandronsko kislino 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 v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z ibandronsko kislino 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 ibandronske kisline.

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 ibandronsko kislino, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgotrajnem 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.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice, predvsem pri bolnikih, ki so se zaradi osteoporozе zdravili dalj časa. Prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli vzdolž stegenice, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarnim odrastkom. Do teh zlomov lahko pride po minimalni poškodbi ali celo ob odsotnosti poškodbe in nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnih ali predelu dimelj, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred popolnim zlomom stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato moramo pri bolnikih, ki se zdravijo z difosfonati in imajo zlom stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Poročali so tudi o nezadostnem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih s sumom na atipični zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati in pri tem upoštevati oceno razmerja med koristjo in tveganjem za vsakega bolnika posebej.

Bolnike je treba opozoriti, naj med zdravljenjem z difosfonati zdravniku poročajo o kakršni koli bolečini v predelu stegen, kolkov ali dimelj, pri vsakem bolniku z navedenimi simptomi pa je treba preveriti morebitno prisotnost nepopolnega zloma stegenice.

Bolniki z okvaro ledvic

Klinične študije niso pokazale, da bi pri dolgotrajnem zdravljenju z ibandronsko kislino prišlo do poslabšanja delovanja ledvic. Vseeno pa je, glede na klinično oceno posameznega bolnika, pri zdravljenju z ibandronsko kislino priporočljivo spremljati delovanje ledvic, serumsko koncentracijo kalcija, fosfata in magnezija (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro jeter

Ker za bolnike s hudo okvaro jeter klinični podatki niso na voljo, za to skupino bolnikov ni mogoče dati priporočil za odmerjanje (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

Koncentrat za raztopino za infundiranje z ibandronsko kislino je praktično 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 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.

Pri sočasnem dajanju difosfonatov z aminoglikozidi je potrebna previdnost, ker lahko obe učinkovini zmanjšata koncentracijo kalcija v serumu za daljše obdobje. Pozoren je treba 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 škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Ibandronske kisline se zato med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v obdobju laktacije 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 ibandronske kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah, v katerih so ibandronske kislino dajali intravensko, 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 farmakodinamski in farmakokinetični profil ter poročane neželene učinke se pričakuje, da ibandronska kislina 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 so poročali o znižanju serumskega kalcija pod spodnjo mejo normale (hipokalcemija). V večini primerov posebno zdravljenje ni bilo potrebno, simptomi so izginili 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.

Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke iz ključne študije faze III (zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije: 311 bolnikov se je zdravilo z 2 ali 4 mg ibandronske kisline; preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh: 152 bolnikov se je zdravilo s 6 mg ibandronske kisline) 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 poročani po intravenski aplikaciji ibandronske kisline

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba	cistitis, vaginitis, kandidoza v ustih			
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>		benigna kožna neoplazma			
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija, krvna diskrazija			
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				preobčutljivost†, bronhospazem†, angioedem†, anafilaktična reakcija/šok†**	poslabšanje astme
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	motnja delovanja obščitnic				
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipokalcemija**	hipofosfatemija			
<i>Psihiatrične motnje</i>		motnje spanja, anksioznost, čustvena labilnost			
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica, disgevizija (sprememba okusa)	cerebrovaskularna bolezen, lezija živčnih korenov, amnezija, migrena, nevralgija, hipertoniya, hiperesteziya, paresteziya okoli ust, parozmija			
<i>Očesne bolezni</i>	katarakta		vnetje oči†**		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		gluhost			
<i>Srčne bolezni</i>	kračni blok	srčnomišična ishemija, srčnožilna bolezen, palpitanje			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	faringitis	pljučni edem, stridor			
<i>Bolezni prebavil</i>	diareja, bruhanje, dispepsija, gastrointestinalna bolečina,	gastroenteritis, gastritis, razjede v ustih, disfagija, heilitis			

	bolezen zob				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza			
Bolezni kože in podkožja	bolezen kože, ekhimoza	izpuščaj, plešavost		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	osteoartroza, mialgija, artralgijska bolezen sklepov, bolečina v kosteh		atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic†**, osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonatov) †	
Bolezni sečil		zastajanje urina, 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	povišane vrednosti gama-GT, povišana vrednost kreatinina	povišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba, bolečina na mestu injiciranja			

**Glejte nadaljnje informacije spodaj

† ugotovljeni po prihodu zdravila na trg

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

Zmanjšano izločanje kalcija preko ledvic lahko spremlja zmanjšanje koncentracije fosfata v serumu, kar pa ne zahteva zdravljenja. Koncentracija kalcija v serumu se lahko zmanjša do hipokalcemičnih vrednosti.

Gripi podobna bolezen

Pojavil se je gripi podoben sindrom, ki je vključeval povišano telesno temperaturo, mrzlico, bolečino v mišicah in/ali kosteh. V večini primerov posebno zdravljenje ni bilo potrebno in simptomi so izzvenili po nekaj urah/dneh.

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 oči

Pri zdravljenju z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis in skleritis. V nekaterih primerih se ta bolezenska stanja niso izboljšala do prekinitve zdravljenja z ibandronsko kislino.

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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 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

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja z ibandronsko kislino v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje. Ker so v predkliničnih študijah z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra ciljni organi za toksične učinke, je potrebno med zdravljenjem spremljati delovanje ledvic in jeter. Klinično pomembno hipokalcemijo je treba odpraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ibandronska kislina spada v skupino 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 delovanja pa še vedno ni jasen.

V poskusih *in vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja spolnih žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Zaviranje 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 večji 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 z okostjem povezane zaplete zaradi maligne bolezni.

Klinične študije zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalciemije

Klinične študije hiperkalciemije zaradi malignih obolenj so pokazale, da je za zaviralni učinek ibandronske kisline na tumorsko povzročeno osteolizo in še posebno na hiperkalciemijo, povzročeno s tumorjem, značilno zmanjšanje serumske koncentracije kalcija in zmanjšano izločanje kalcija z urinom.

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

odmerek ibandronske kisline	% bolnikov z odgovorom	90-odstotni 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 dosega normokalciemije 4 do 7 dni. Mediana časa do relapsa (ponovnega povečanja 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 in 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 ibandronske kisline 6 mg, v intravenski obliki, so raziskovali v randomiziranem s placebom kontroliranim preskušanju faze III, ki je potekalo 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 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 in 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 te študije so pokazali signifikantno prednost uporabe 6 mg ibandronske kisline, dane intravensko, pred placebom, v zmanjšanju SRE, ki so jih merili s SMPR ($p = 0,004$). Pri bolnikih, zdravljenih s 6 mg ibandronske kisline, 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 metastatsko boleznijo kosti).

	Vsi z okostjem povezani dogodki (SREs)		
	placebo	ibandronska	p-vrednost

	n = 158	kislina 6 mg n = 154	
SMPR (na bolnik-let)	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 študije učinkovitosti

V primerjavi s placebom se je pri intravenskem dajanju 6 mg ibandronske kisline pokazalo statistično značilno izboljšanje rezultata pri bolečini v kosteh. Zmanjšanje bolečine je bilo tekom celotne študije 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. V preglednici 3 je prikazan tabelaričen pregled sekundarnih rezultatov učinkovitosti.

Preglednica 3: Sekundarni rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatsko 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 deokspiridinolina).

V študiji so pri 130 bolnicah z metastatskim rakom dojke primerjali varnost dajanja infuzije ibandronske kisline v času več kot 1 uro z dajanjem v času 15 minut. Pri kazalcih delovanja ledvic 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.

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

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri dvehurnih 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 preko ledvic z urinom. Pri ljudeh znaša navidezni terminalni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, pa je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, prisotnega v sistemskem krvnem obtoku. Stopnja vezave na plazemske beljakovine pri ljudeh je pri terapevtskih koncentracijah približno 87 %, zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na plazemskih beljakovinah malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov, da se ibandronska kislina presnavlja pri živalih ali pri ljudeh.

Izločanje

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok in odvisen od odmerka in občutljivosti metode določanja. Navidezni končni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 60 ur. Začetne plazemske koncentracije se hitro zmanjšajo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem in 8 ur po peroralnem dajanju. Po intravenskem dajanju ibandronske kisline enkrat na 4 tedne za obdobje 48 tednov bolnikom z metastatsko boleznijo kosti niso opazili sistemskega kopičenja.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (približno 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 ledvičnega izločanja ne vključujejo znanih kislinjskih 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 populacijah

Spol

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

Rasa

Ni dokazov o klinično pomembnih medetničnih razlikah v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega izvora.

Okvara ledvic

Izpostavljenost ibandronski kislini pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic je povezana s kreatininskim očistkom (CLCr). Pri ljudeh s hudo okvaro ledvic (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-miligramskem odmerku, danem intravensko (15-minutna infuzija), povprečna vrednost AUC₀₋₂₄ pri ljudeh z blago okvaro ledvic (ocenjeno povprečje CLCr = 68,1 ml/min) povečala za 14 %, pri ljudeh z zmerno okvaro ledvic (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 okvaro ledvic ni povečala, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic pa se je povečala za 12 %. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (CLCr ≥ 50 in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CLCr ≥ 30 in < 50 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (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).

Okvara jeter (glejte poglavje 4.2)

Farmakokinetičnih podatkov o ibandronski kislini pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ta ne presnavlja, ampak izloča preko ledvic in veže v kostno tkivo. Za bolnike z okvaro jeter prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Stopnja vezave ibandronske kisline na beljakovine pri terapevtskih koncentracijah je približno 87 %, zato hipoproteinemija pri bolnikih s hudo okvaro jeter verjetno ne povzroča klinično značilnega povečanja koncentracije proste učinkovine v plazmi.

Starejši (glejte poglavje 4.2)

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preiskušanimi farmakokinetičnimi parametri ni neodvisen dejavnik. Ker se delovanje ledvic z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek Okvara ledvic).

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Mutagenost in kancerogeni potencial

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti niso pokazale genotoksičnega delovanja ibandronske kisline.

Vplivi na sposobnost razmnoževanja

Po intravenskem zdravljenju z ibandronsko kislino, pri podganah in kuncih niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenih učinkov. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, se je učinek na plodnost pokazal kot povečano število izgub zarodkov pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali intravensko, je ta zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan ter samic pri odmerku 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za ta razred zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, otežkočeni in zavlačujoči se porod (distocija), povečano število visceralnih sprememb, pieloureterni sindrom in nepravilnosti zob pri potomcih podgan F1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
koncentrirana očetna kislina (E260)
natrijev acetat trihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izognili možnim inkompatibilnostim, se lahko to zdravilo razredči le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno raztopino glukoze.

Tega zdravila se ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po redčenju: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila pred redčenjem niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ibandronska kislina je na voljo v prozorni, brezbarvni stekleni viali v pakiranjih z 1, 5 ali 10 vialami.

Viale so zaprte z gumijastim zamaškom. Viale imajo snemne zaporkе turkizne (zelenomodre) barve.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Količino odpadnih farmacevtskih izdelkov, ki jih zavržemo v okolje, je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00752/004-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 11. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 11. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 8. 2016