

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina STADA 3 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga s 3 ml raztopine za injiciranje vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki 3,375 mg natrijevega ibandronata monohidrata).

Koncentracija ibandronske kisline v raztopini za injiciranje je 1 mg na ml.

Pomožna snov z znanim učinkom:

natrij (manj kot 1 mmol na odmerek).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

pH raztopine je 4,9–5,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah v postmenopavzi s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnikom, ki prejemajo ibandronsko kislino v obliki raztopine za injiciranje, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

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

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

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

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati ni bilo ugotovljeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z ibandronsko kislino je treba periodično ocenjevati na podlagi terapevtskih koristi in možnih tveganj ibandronske kisline za vsakega bolnika posebej, zlasti po petih ali več letih uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Uporaba ibandronske kisline v obliki injekcije pri bolnikih s serumskim kreatininom nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali s kreatininskim očistkom (izmerjenim ali ocenjenim) manjšim od 30 ml/min ni

priporočljiva, zaradi omejenih kliničnih podatkov iz študij, ki so vključevale take bolnike (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Okvara jeter

Prilagoditev odmerjanja ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Starejši (> 65 let)

Prilagoditev odmerjanja ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Smotrne uporabe ibandronske kisline pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, ni. Ibandronske kisline pri tej populaciji niso proučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo v 15–30 sekundah, vsake 3 mesece.

Zdravilo je treba dajati izključno intravensko (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hipokalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napake pri aplikaciji zdravila

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

Hipokalcemija

Tako kot drugi difosfonati, ki se jih daje intravensko, lahko tudi ibandronska kislina povzroči prehodno zmanjšanje serumskih koncentracij kalcija.

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

Vsi bolniki morajo prejemati ustrezne dodatke kalcija in vitamina D.

Anafilaktična reakcija/šok

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

Pri dajanju raztopine za injiciranje 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.

Okvara ledvic

Pri bolnikih, ki imajo še druge spremljajoče bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki na ledvice, je potrebno redno spremljanje zdravljenja v skladu z dobro zdravniško prakso.

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj, se uporabe ibandronske kisline v obliki injekcij ne priporoča pri bolnikih, ki imajo serumski kreatinin nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali kreatininski očistek manjši od 30 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s srčno okvaro

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

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli ibandronsko kislino za zdravljenje osteoporoze, 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, otekline, 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 osteoporoze 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.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Ibandronska kislina STADA 3 mg raztopina za injiciranje je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2), zato medsebojna delovanja na ravni presnove niso verjetna. Ibandronska kislina se izloča le preko ledvic in se ne presnavlja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Ibandronska kislina STADA 3 mg raztopina za injiciranje se uporablja le pri ženskah po menopavzi in se ne sme dajati ženskam, ki še lahko zanosijo.

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ibandronske kisline se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v 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 kisline dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah, v katerih so ibandronske kisline 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

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

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

Tabelarični prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je celoten seznam znanih neželenih učinkov.

Varnost peroralnega zdravljenja z odmerkom 2,5 mg ibandronske kisline na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1251 bolnikih; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V ključni dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16550) je bila celokupna varnost ibandronske kisline 3 mg v obliki intravenske injekcije, dane vsake 3 mesece, in ibandronske

kislina v peroralnem odmerku 2,5 mg, enkrat na dan, podobna. Celoten delež bolnic, ki so imele neželeni učinek, je bil 26,0 % za ibandronsko kislino 3 mg v obliki intravenske injekcije, dane vsake 3 mesece, po enem letu in 28,6 % po dveh letih. V večini primerov prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov ni bila potrebna.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ 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, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16550 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale ibandronsko kislino 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece ali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan.

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

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Ugotovljeni po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Gripi podobna bolezen

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, ki vključujejo mialgijo, artralgijsko, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenost, slabost, izgubo apetita in bolečino v kosteh.

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 ibandronske kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z ibandronske 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 ibandronske kislino.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronske 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

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

Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko intravensko odmerjanje povzroči hipokalcemijo, hipofosfatemijo in hipomagneziemijo. Klinično pomembno zmanjšanje serumskih koncentracij kalcija, fosforja in magnezija je treba odpraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata in magnezijevega sulfata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznosti kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05B A06

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamski učinki

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

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

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

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

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

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

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

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

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotične zlome moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, predhodne zlome, zlomi v družinski anamnezi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Ibandronske kislino 3 mg v obliki injekcije se daje vsake 3 mesece

Mineralna kostna gostota (MKG)

Ibandronska kislina 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki se jo daje vsake 3 mesece, se je izkazala za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina v peroralnem odmerku 2,5 mg enkrat na dan peroralno v dveletni randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, neinferiorni študiji (BM 16550) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (1386 žensk, starih 55 do 80 let z izhodiščno T-vrednostjo MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (preglednica 2).

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

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

	Enoletni podatki iz študije BM 16550		Dveletni podatki iz študije BM 16550	
	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 377)	ibandronska kislina 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 365)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 334)	ibandronska kislina 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 334)
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-odstotni interval zaupanja]				
MKG ledvene hrbtenice L2–L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
MKG kolka	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
MKG stegneničnega vratu	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
MKG trohantra	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ibandronska kislina 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo vsake 3 mesece, je bila dokazano boljše kakor ibandronska kislina v obliki peroralnega odmerka 2,5 mg enkrat na dan v povečanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p < 0,001$, in dveh letih, $p < 0,001$.

MKG ledvene hrbtenice se je po enem letu povečala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,1 % bolnic (t. i. odzivne bolnice), ki so prejemale odmerek 3 mg v obliki intravenske injekcije vsake 3 mesece, in 84,9 % bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan ($p = 0,002$). Po dveh letih zdravljenja se je MKG ledvene hrbtenice povečala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,8 % bolnic, ki so prejeli 3-miligramske injekcije, in 84,7 % bolnic, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ibandronske kisline ($p = 0,001$).

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

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

Biokemični označevalci kostne premene

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

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

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

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolnice vzele 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let v postmenopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice -2 do -5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1–L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal v obdobju celotne študije. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo.

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

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

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

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

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

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za kolk po 3 letih	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči preko ledvic z urinom. Pri ljudeh znaša navidezni končni 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 približno 85 do 87 % (določena *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah ibandronske kisline), 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

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

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

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

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin (glejte poglavje 4.5). Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoenzimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Farmakokinetika ibandronske kisline je pri moških in ženskah podobna.

Rasa

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

Okvara ledvic

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

Za bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic (CLcr enak ali večji kot 30 ml/min) prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Bolniki s hudo okvaro ledvic (CLcr manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat večje plazemske koncentracije kot osebe z normalnim delovanjem ledvic. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju 0,5 mg ibandronske kisline se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic celokupni

očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, neledvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj ibandronske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Farmakokinetiko ibandronske kisline pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic so proučevali le pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili s hemodializo. Farmakokinetika ibandronske kisline pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni poznana. Zaradi omejenih podatkov ibandronske kisline pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ne smemo uporabljati.

Okvara jeter (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z okvaro jeter ni farmakokinetičnih podatkov za ibandronsko kislino. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ta ne presnavlja, ampak izloča preko ledvic in veže v kostno tkivo. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Starejši (glejte poglavje 4.2)

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preizkušanimi farmakokinetičnimi parametri ni neodvisen dejavnik. Ker se delovanje ledvic z leti zmanjšuje, je ledvična funkcija 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 tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Mutagenost/kancerogenost:

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Specifičnih študij za 3-mesečno shemo odmerjanja niso izvajali. V študijah z dnevnim intravenskim odmerjanjem pri podganah in kuncih, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja ibandronske kisline. Pridobivanje telesne mase je bilo pri F₁ potomcih podgan zmanjšano. V študijah 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. Drugi neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, otežkočeni in zavlačujoči se porod (distocija) in povečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

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

Tega zdravila ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali drugimi zdravili, ki jih apliciramo intravensko.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge (3 ml) iz brezbarvnega stekla tipa I s po 3 ml raztopine za injiciranje.

Pakiranje z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo, s 5 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 5 injekcijskimi iglami ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 10 injekcijskimi iglami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Neuporabljeno raztopino za injiciranje, brizge in injekcijske igle zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Količino odpadnih farmacevtskih izdelkov, ki jih zavžemo v okolje, je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

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

- Igel in injekcijskih brizg ne smete nikoli ponovno uporabiti.
- Vse uporabljene igle in injekcijske brizge odvrzite v zabojnik za ostre predmete.
- Ta zabojnik shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Odlaganju uporabljenih zabojnikov za ostre predmete v gospodinjske odpadke se je treba izogibati.
- Poln zabojnik odstranite v skladu z lokalnimi predpisi ali kot vam je naročil zdravstveni delavec.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00752/001-003

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