

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20100237

Разрешение №

27803

04-12-2014

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибандронова киселина Сандоз 6 mg/6 ml концентрат за инфузионен разтвор
Ibandronic acid Sandoz 6 mg/6 ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (*ibandronic acid*) (като 6,75 mg ибандронова киселина, моносодиева сол, монохидрат).

Помощни вещества с известно действие: натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ибандронова киселина Сандоз е показан за употреба при възрастни за:

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургия) при пациенти с рак на млечната жлеза и костни метастази.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия с или без метастази.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Ибандронова киселина Сандоз трябва да се започне само от лекари с опит в лечението на рак.

Дозировка

Профилактика на скелетни събития при пациенти с рак на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчаната доза за профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg интравенозна инжекция, която се прилага през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути. При инфузия съдържанието на флакона(ите) трябва само да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5% разтвор на глюкоза.

Инфузия с по-кратка продължителност (т.е. 15 минути) трябва да се прилага само при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане. Няма данни, характеризирани прилагането на инфузия с по-кратка продължителност при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка в раздела Пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 4.2) за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.



Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с Ибандронова киселина Сандоз пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и видът на тумора. По правило пациентите с остеолитични костни метастази се нуждаят от по-ниски дози в сравнение с пациентите с хуморален тип хиперкалциемия. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg е достатъчна единична доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните проучвания, е била 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

*Забележка: Концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват по следния начин:

Албумин-коригиран = серумен калций (mmol/l) – [0,02 x албумин (g/l)] + 0,8 серумен калций (mmol/l)

или

Албумин-коригиран = серумен калций (mg/dl) + 0,8 x [4 - албумин (g/dl)] серумен калций (mg/dl)

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианното време до рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е било 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианното време до рецидив е било 26 дни при доза от 6 mg.

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се има предвид при рецидивираща хиперкалциемия или недостатъчна ефикасност.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (виж точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (CLCr ≥ 50 и < 80 mL/min) не е необходимо коригиране на дозата. За пациенти с умерено (CLCr ≥ 30 и < 50 mL/min) и тежко бъбречно увреждане (CLCr < 30 mL/min), лекувани за профилактика на скелетни събития при рак на млечната жлеза и костни метастази, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (виж точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза / Продължителност на инфузията ¹	Обем на инфузията ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg / 15 minutes	100 ml
≥ 30 CLCr < 50	4 mg / 1 hour	500 ml
< 30	2 mg / 1 hour	500 ml

¹ приложение на всеки 3 до 4 седмици.

² 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза

15 минутната инфузия не е била проучвана при пациенти с рак и креатининов клирънс CLCr < 50 mL/min.

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата (виж т.5.2).



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ибандроновата киселина при деца и подрастващи под 18 годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение.

За интравенозно приложение.

Само за еднократно приложение.

Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици в него. Ибандронова киселина Сандоз концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия. За тази цел съдържанието на флаконите трябва да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид (или към 500 ml 5% разтвор на декстроза) и да се влива в продължение на два часа.

Тъй като случайното интраартериално приложение на продуктите, които не се препоръчват специално за тази цел, както и паравенозното приложение, може да причинят тъканно увреждане, трябва да се внимава Ибандронова киселина Сандоз концентрат за инфузионен разтвор да се прилага интравенозно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества изброени в т.б.
- Необходимо е да се внимава при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.
- Хипокалциемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушен костен или минерален метаболизъм

Хипокалциемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с ибандронова киселина на метастазно костно заболяване.

Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Пациентите трябва да приемат допълнително калций и/или витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

Анафилактична реакция/шок

Съобщавани са случаи на анафилактична реакция /шок, включително с фатален край, при пациенти лекувани интравенозно с ибандронова киселина.

При прилагането на интравенозни инжекции ибандронова киселина трябва да се осигурят подходящи средства за медицинска помощ и мониториране. При възникване на анафилактична или друг вид реакция на свръхчувствителност/алергия, незабавно преустановете приложението на ибандронова киселина и започнете прилагането на подходящи мерки.

Остеонекроза на челюстта

Има съобщения за остеоонекроза на челюстта, което обикновено е свързано с изваждане на зъб и/или локална инфекция (включително и остеомиелит), при пациенти с рак, получаващи схеми на лечение, включващи главно интравенозно прилагани бифосфонати. Много от тези пациенти са лекувани също и с химиотерапия и кортикостероиди. Също така, има съобщения за остеоонекроза на челюстта при пациенти с остеопороза, които са получавали бифосфонати перорално.

Трябва да се има предвид стоматологичен преглед с включване на подходяща профилактична стоматологична терапия преди лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (като напр. рак, химиотерапия, лъчетерапия, кортикостероиди, лоша устна хигиена).



По време на лечението при такива пациенти трябва да се избягват, по възможност, инвазивни стоматологични процедури. При пациенти, които са развили остеонекроза на челюстта докато се лекуват с бифосфонати, стоматологична хирургическа интервенция може да влоши състоянието. Няма данни дали преустановяването на лечение с бифосфонати понижава риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, при които се налага прилагането на стоматологични процедури. Клиничната преценка на лекуващия лекар определя схемата на лечение при всеки пациент въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

Атипични фрактури на феморалната кост

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение на остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури могат да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални; поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск. По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Пациенти с бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължителна терапия с ибандронова киселина. Въпреки това, при пациенти, лекувани с ибандронова киселина, се препоръчва да се проследяват бъбречната функция, серумния калций, фосфатите и магнезия според клиничната оценка на отделния пациент.

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като няма клинични данни, не могат да се направят препоръки за дозиране при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Пациенти със сърдечно увреждане

Трябва да се избягва прекомерна хидратация при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Счита се, че няма вероятност от метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (виж т.5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилагат бифосфонати с аминокликозиди, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумен калций за продължително време. Внимание трябва да се обърне и на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при плъхове показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Ибандронова киселина Сандоз не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Експерименталните проучвания при кърмещи плъхове са показали наличие на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Ибандронова киселина Сандоз не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични данни за въздействието на ибандронова киселина при човека. При репродуктивни проучвания при плъхове с перорално приложение, ибандроновата киселина е намалила фертилитета. В проучвания при плъхове с интравенозно приложение, ибандроновата киселина е понижила фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните и фармакокинетични характеристики и съобщените нежелани лекарствени реакции, се очаква, че ибандронова киселина няма ефект или има само незначително въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на ибандроновата киселина е изготвен въз основа на контролирани клинични изпитвания за съответното показание след интравенозно приложение на ибандронова киселина, в препоръчителните дози, както и от данни от постмаркетинговия период. При лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия, терапията най-често е била съпътствана с повишаване на телесната температура. С по-малка честота е съобщавано за понижаване на серумния калций под нормалните нива (хипокалциемия). В повечето случаи не е било необходимо специално лечение и симптомите са отшумели след няколко часа/дни. При профилактика на скелетни събития при пациенти с рак на гърдата и костни метастази, лечението най-често е било свързано с астения, с последващо повишение на телесната температура и главоболие.

Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции от основно проучване, фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти лекувани с Ибандронова киселина 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациенти с рак на гърдата и костни метастази: 152 пациенти лекувани с ибандронова киселина 6 mg), както и от постмаркетинговия период.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции съобщавани при интравенозно лечение с ибандронова киселина

Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно системо-органната класификация MedDRA и по честота. Категориите на честота се определят съгласно следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		Инфекции	Цистит, вагинит, орална кандидоза		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени			Доброкачествена кожна неоплазия		
Кръв и лимфна система			Анемия, кръвна дискразия		
Нарушения на имунната система					Свръхчувствителност†, бронхоспазм†, ангиоедем† анафилактична реакция/шок †**
Нарушения на ендокринната система		Паратироидни нарушения			
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалцемиа**	Хипофосфатемия		
Психични нарушения			Нарушения на съня, тревожност, склонност към афект		
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност, дизгезия (необичаен вкус)	Мозъчно-съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия,		



			парестезия около устата, паросмия		
Нарушения на очите		Катаракта		Възпаление на очите†**	
Нарушения на ухото и вътрешното ухо			Глухота		
Сърдечни нарушения		Бедрен блок	Миокардна ишемия, сърдечносъдо во нарушение, сърцебиене		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Фарингит	Белодробен оток, стридор		
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гастро- интестинални болки, увредени зъби	Гастроентери т, гастрит, улцерации в устата, дисфагия, хейлит		
Хепато-билиарни нарушения			Холелитиаза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожни нарушения, екхимози	Обрив, алопеция		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Остеоартрит, миалгия, артралгия, ставни нарушения		Атипични субтрохантер ни и диафизни фрактури на бедрената кост†	Остеонекроз а на челюстта†* *
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задръжка на урината, бъбречна киста		



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Тазова болка		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Повишена температура, грипоподобно състояние, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия		
Изследвания		Увеличена ГГТ, повишен креатинин	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаление на теглото		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Нараняване, болка на мястото на инжектиране		

**Виж допълнителната информация по-долу.

†Установено от постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Намалената екскреция на калций през бъбреците може да бъде съпроводена с понижаване на серумните нива на фосфатите, без да е необходимо лечение. Серумните концентрации на калций могат да достигнат стойности както при хипокалциемия.

Грипоподобни състояния

Наблюдаван е грипоподобен синдром, включващ фебрилитет, студени тръпки и/или мускулни болки. В повечето случаи не е било необходимо специфично лечение и симптомите са отшумели след няколко дни.

Остеонекроза на челюстта

Има съобщения за остеоонекроза на челюстта при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето от тези съобщения се отнасят за пациенти с рак, но има и съобщения за такива случаи при пациенти, които се лекуват за остеопороза. Остеонекрозата на челюстта обикновено е свързана с изваждане на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит). За рискови фактори се считат също: диагностициран рак, химиотерапия, лъчетерапия, кортикостероиди и лоша устна хигиена (вж. точка 4.4).

Възпаление на очите

Съобщавани са случаи на възпаления на очите като увеит, еписклерит или склерит при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи, тези състояния не са се подобрявали преди спирането на ибандроновата киселина.

Анафилактична реакция/шок



Съобщавани са случаи на анафилактична реакция /шок, включително с фатален край, при пациенти лекувани интравенозно с ибандронова киселина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, София 1303, ул. Дамян Груев 8, тел.: +35928903555; факс: +35928903434, e-mail: bda@bda.bg.

4.9 Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с ибандронова киселина концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като по време на предклиничните проучвания с високи дози е било установено, че бъбреците и черният дроб са прицелни органи за токсичност, трябва да се мониторира функцията на бъбреците и черния дроб. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, Бифосфонати, АТС код: M05BA06

Ибандроновата киселина принадлежи към бифосфонатната група съединения, които действат специфично върху костите. Тяхното селективно действие върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към костните минерали. Бифосфонатите действат чрез инхибиране на остеокластната активност, въпреки че точният механизъм все още не е ясен.

In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция е документирано също от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаване на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

Костната резорбция, дължаща се на злокачествено заболяване, се характеризира с прекомерна костна резорбция, която не е балансирана със съответното образуване на костно вещество. Ибандроновата киселина селективно инхибира остеокластната активност, като намалява костната резорбция и по този начин намалява скелетните усложнения от злокачественото заболяване.

Клинични проучвания при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Клиничните проучвания при хиперкалциемия при злокачествено заболяване показват, че инхибиторният ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцирана остеолiza и специално върху тумор-индуцирана хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

В клинични проучвания при пациенти с изходно ниво на албумин-коригиран серумен калций $\geq 3,0$ mmol/l след адекватна рехидратация в препоръчаните терапевтични дозови граници са получени следните честоти на отговор със съответните интервали на доверителност.



Ибандронова киселина Доза	% на пациентите с отговор	90% Интервал на доверителност
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

При тези пациенти и дозировки, средното време за постигане на нормални стойности на калция е било 4 до 7 дни. Медианното време за рецидив (връщане до стойности на албумин-коригирания серумен калций над 3,0 mmol/l) е било от 18 до 26 дни.

Клинични проучвания при профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази

Клиничните проучвания при пациенти с рак на млечната жлеза и костни метастази са показали, че има доза-зависим инхибиторен ефект върху костната остеолиза, оценена чрез маркери за костна резорбция, и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактичният ефект върху скелетните събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази с ибандронова киселина 6 mg, приложен интравенозно, е бил оценен в едно рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с рак на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани за получаване на плацебо (158 пациенти) или 6 mg ибандронова киселина (154 пациенти). Резултатите от това изпитване са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичните крайни точки на изпитването са били честота на период със скелетна морбидност (SMRP). Това е съставна крайна точка, която се състои от следните събития, свързани със скелета (ССС) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури.

Анализът на SMRP е бил коригиран за време и се счита, че едно или повече събития, възникващи в един период от 12 седмици, биха могли да бъдат потенциално свързани. Поради това множество събития са били преброени само веднъж за целите на анализа. Данните от това изследване показват значително предимство на ибандронова киселина 6 mg за интравенозно приложение спрямо плацебо за намаление на СССР, измерени чрез коригирана по време SMRP ($p = 0,004$). Броят на СССР е бил също така значимо намален в групата с ибандронова киселина 6 mg и е отбелязано 40% намаление на риска от СССР спрямо плацебо (относителен риск 0,6, $p = 0,003$). Резултатите от проучването на ефикасността са обобщени в Таблица 4.

Таблица 2 Резултати от проучването на ефикасността (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Всички събития, свързани със скелета (ССС)		
	Плацебо n = 158	Ибандронова киселина 6 mg n = 154	Стойности на p
SMRP (за пациенто-година)	1,48	1,19	p = 0,004



Брой на събития (за пациент)	3,64	2,65	p = 0,025
Относителен риск за ССС	-	0,60	p = 0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Доказано е статистически значимо подобрене на бала на костната болка при лечение с ибандронова киселина 6 mg за интравенозно приложение в сравнение с плацебо. Намалението на болката през цялото изследване е било постоянно под изходното ниво и се е съпровождало от значимо намаление на употребата на аналгетици. Влошаването на качеството на живот е било значимо по-малко при пациентките, лекувани с ибандронова киселина, спрямо плацебо. Тези вторични резултати за ефикасност, обобщени в табличен вид, са представен в Таблица 3.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n = 158	Ибандронова киселина 6 mg n = 154	Стойности на p
Костна болка*	0,21	-0,28	p < 0,001
Употреба на аналгетици*	0,90	0,51	p = 0,083
Качество на живот*	-45,4	-10,3	p = 0,004

*Средни промени от изходното ниво до последната оценка

При пациентите, лекувани с ибандронова киселина, е наблюдавано значимо понижаване на маркерите на костна резорбция в урината (пиридинолин и дезоксипиридинолин), което е било статистически значимо в сравнение с плацебо.

В едно клинично изпитване при 130 пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза е сравнявана безопасността на ибандронова киселина, прилаган чрез инфузия с продължителност над 1 час или 15 минути. Не е наблюдавана разлика в показателите на бъбречната функция. Общият профил на нежеланите събития на ибандроновата киселина след 15 минути инфузия отговаря на познатия профил на безопасност при по-голяма продължителност на инфузията и не се отбелязват нови данни по отношение на безопасността, свързани с продължителност на инфузията 15 минути.

Продължителност на инфузията 15 минути не е проучвана при пациенти с рак и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Педиатрична популация (виж т.4.2 и т.5.2)

Безопасността и ефикасността на ибандроновата киселина при деца и подрастващи под 18 годишна възраст не са установени. Липсват данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

След 2-часова инфузия на 2, 4 и 6 mg ибандронова киселина фармакокинетичните параметри са пропорционални на дозата.

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При човека привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костта, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с протеините в плазмата при човека е приблизително 87% при терапевтични концентрации и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.



Биотрансформация

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода на оценяване, но привидният терминален полуживот обикновено е в границата от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа след интравенозно или перорално приложение съответно. Не е наблюдавано системно кумулиране, когато ибандроновата киселина е прилагана интравенозно веднъж на 4 седмици в продължение на 48 седмици на пациенти с метастатично костно заболяване.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костта.

Секреторните пътища изглежда не включват известните транспортни системи за киселини и основи, участващи в екскрецията на други активни субстанции (виж т.4.5). Освен това, ибандроновата киселина не инхибира главните чернодробни P450 изоензими при човека и не индуцира чернодробната цитохром P450 система при плъхове.

Фармакокинетика при специални популации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързана с креатининовия клирънс (CL_{cr}). При пациенти с тежко бъбречно увреждане (средна стойност на измерения креатининов клирънс CL_{cr} = 21.2 ml/min), коригираната доза средно AUC₀₋₂₄ часа е увеличена на 110% спрямо здравите доброволци. В клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на еднократна доза от 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC₀₋₂₄ се повишава съответно с 14% и 86% при лица с леко (среден изчислен CL_{cr}=68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL_{cr}=41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL_{cr}=120 ml/min). Средната C_{max} не се е повишила при пациенти с леко бъбречно увреждане и се е увеличила с 12% при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{cr} ≥50 and <80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{cr} ≥30 and <50 mL/min) или тежко бъбречно увреждане (CL_{cr} <30 ml/min), които се лекуват профилактично за скелетни събития при рак на млечната жлеза и метастатични костни заболявания, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (виж т.4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно



увреждане. Освен това, тъй като в терапевтични концентрации ибандроновата киселина се свързва с протеина приблизително в 87%, малко вероятно е хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Пациенти в старческа възраст (виж т.4.2)

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (виж т.4.2 т.5.1)

Няма данни за приложението на ибандронова киселина при пациенти под 18-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции в достатъчна степен по-големи спрямо максималната експозиция при хора, показали малка релевантност към клиничната употреба. Както и при другите бифосфонати е установено, че бъбреците са основният прицелен орган на системна токсичност.

Мутагенност/карциногенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно третиране плъхове и зайци. При репродуктивни проучвания при плъхове с перорално приложение ефектите върху фертилността са включвали предимплантационна загуба при дози от 1 mg/kg/ден и повече. При проучвания при плъхове с интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0.3 и 1 mg/kg/ден и намалява фертилността при мъжките индивиди при доза 1 mg/kg/ден и при доза 1.2 mg/kg/ден при женските. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарствени продукти (бифосфонати). Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите при F1 поколение при плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид за корекция на Рн
Хлороводородна киселина за корекция на рН
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат потенциални несъвместимости, ибандронова киселина концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разреден само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Ибандронова киселина Сандоз не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.



6.3 Срок на годност

5 години

Физико-химичната стабилност след разреждане с разтвор на натриев хлорид (0,9%) и разтвор на глюкоза (5%) е демонстрирана за 48 часа при 2°C – 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва веднага, потребителят носи отговорност за продължителността и условията на съхранение преди употреба, които обикновено не би трябвало да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение преди разреждане.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор (стъкло тип I), затворен с бромобутил каучукова запушалка с алуминиев обкат, с приложена полипропиленова капачка.

Опаковки, които съдържат 1, 3, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Трябва да се ограничи изхвърлянето на лекарствени продукти в околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100237

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13.04.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2014

