

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибандронова киселина Accord 2 mg концентрат за инфузионен разтвор  
Ибандронова киселина Accord 6 mg концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).

Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ибандронова киселина е показан при възрастни за:

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентите, лекувани с ибандронова киселина, трябва да получат листовката и напомнящата карта на пациента.

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

#### Дозировка

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

Препоръчителната 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.

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, характеризиращи 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* по-долу за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.

### Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с ибандронова киселина пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на 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\*  $\geq 3$  mmol/l или  $\geq 12$  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:

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

Или

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

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. Медианата на времето до рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е била 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до рецидив е била 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. Ибандронова киселина концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

### Специални популации

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 50$  и  $< 80$  ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 30$  и  $< 50$  ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията <sup>1</sup> и време <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
$< 30$	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

<sup>1</sup> 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

<sup>2</sup> Приложение на всеки 3 до 4 седмици

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

*Популация в старческа възраст (>65 години)*

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

*Педиатрична популация*

Не са оценявани безопасността и ефикасността на ibandronic acid при деца и юноши под 18-годишна възраст. Липсват данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития – да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа

Само за еднократно приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Ибандронова киселина концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Трябва да се внимава ибандронова киселина концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациенти с нарушения на костния и минералния метаболизъм

Хипокалциемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с ибандронова киселина на метастатично 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

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато инжектиране на ибандронова киселина се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

### Остеонекроза на челюстта

Много рядко има съобщения за остеоонекроза на челюстта (ОНЧ) в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина за онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Начало на лечението или нов курс на лечение трябва да се забави при пациенти с незараснали отворени лезии на меките тъкани в устната кухина.

Препоръчва се стоматологичен преглед с включване на профилактична стоматологична терапия и индивидуална оценка на съотношението полза/риск преди лечение с ибандронова киселина при пациенти със съпътстващи рискови фактори.

Трябва да се вземат под внимание следните рискови фактори при оценка на риска от развитие на ОНЧ на пациента:

- Активност на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при по-активни съединения), начина на приложение (по-висок риск за парентерално приложение) и кумулативна доза при лечение на костна резорбция
- Рак, придружаващи заболявания (например анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващо лечение: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия на главата и шията
- Лоша орална хигиена, пародонтоза, лошо прилягащи протези, история на стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, например екстракция на зъб

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра орална хигиена, да ходят редовно на прегледи при стоматолог и незабавно да съобщават за всякакви орални симптоми като зъбна подвижност, болка или подуване или незарастване на рани или отделяне на секрет по време на лечение с ибандронова киселина. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателна преценка и трябва да се избягват непосредствено след приложението на ибандронова киселина.

Планът за лечение на пациенти, развили ОНЧ, трябва да се организира в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или орален хирург, с опит в лечението на ОНЧ. Временно прекъсване на лечението с ибандронова киселина трябва да се обмисли до пълното възстановяване и спомагателните рискови фактори да се намалят там, където е възможно.

### Остеонекроза на външния слухов проход

Има съобщения за остеоонекроза на външния слухов проход с бифосфонати, основно във връзка с дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов проход включват използване на стероиди и химиотерапия и/или местни рискови фактори като например инфекция или травма. Възможността за остеоонекроза на външния слухов проход трябва да се разглежда при пациенти, лекувани с бифосфонати, които присъстват заедно с ушни симптоми, включително хронични инфекции на ушите.

### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеоопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може 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 (вж. точка 4.2).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като няма клинични данни, не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

#### Пациенти със сърдечно увреждане

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

#### Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

#### Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Счита се, че няма вероятност за 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 (вж. точка 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 не трябва да се прилага по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучвания при пълхове в период на лактация са показали наличие на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Ибандронова киселина не трябва да се прилага по време на кърмене.

#### Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хората. В репродуктивни проучвания при пълхове при перорално приложение ибандронова киселина намалява фертилитета. В проучванията при пълхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (виж точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Ибандроновата киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия най-често се свързва с повишаване на телесната температура. Не толкова често се съобщава за намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия).

В повечето случаи не се изисква специфично лечение и симптомите отзвучават след няколко часа/дни.

При профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, лечението най-често се свързва с астения, последвана от повишаване на телесната температура и главоболие.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от основните проучвания фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти, лекувани с ибандронова киселина 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 152 пациентки, лекувани с ибандронова киселина 6 mg) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системно-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: 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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### **Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при интравенозно приложение на ибандронова киселина**

Системо- органи класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфекции		Инфек- ция	Цистит, вагинит, орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачест- вени, злокачествен- ни и неопределени			Доброкачествена неоплазма на кожата			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, кръвна дисक्रазия			
Нарушения на имунната система					Свръхчувствит елност†, бронхо спазъм†, ангиоедем†, анафилактична реакция/ шок†**	Обостряне на астма
Нарушения на ендокринната система		Паратире оидно нарушени е				
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокал- циемия**	Хипофосфатемия			
Психични нарушения			Нарушение на съня, тревожност, афективна лабилност			
Нарушения на нервната система		Главобо- лие, замай- ване, дисгеузия (промяна на вкуса)	Мозъчно-съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия, периорална парестезия, паросмия			
Нарушения на очите		Катарак- та		Очно възпа- ление †**		
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота			
Системо- органи класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота



<b>Сърдечни нарушения</b>		Бедрен блок	Миокардна исхемия, сърдечно-съдово нарушение, сърцебиене			
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Фарингит	Белодробен оток, стридор			
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Диария, повръщане, диспепсия, стомашно-чревна болка, нарушение на зъбите	Гастроентерит, гастрит, язви в устата, дисфагия, хейлит			
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Холелитиаза			
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Нарушение на кожата, екхимоза	Обрив, алопеция		Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Остеоартрит, миалгия, артралгия, ставно нарушение, болка в костите		Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†** Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция клас бифосфонати)†	
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Ретенция на урината, бъбречна киста			
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			Тазова болка			
<b>Системо-органични класове</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>	<b>Много редки</b>	<b>С неизвестна честота</b>

<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Пирексия Грипоподобно заболяване**, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия			
<b>Изследвания</b>		Повишение на гама-GT, повишение на креатинина	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаляване на теглото			
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>			Нараняване, болка на мястото на инжектиране			

\*\*Вижте допълнителната информация по-долу

†Установени при постмаркетинговия опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Хипокалциемия*

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване във фосфатните нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

##### *Грипоподобно заболяване*

Наблюдавано е грипоподобно заболяване с треска, студени тръпки, костна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се изисква специално лечение и симптомите отшумяват след няколко часа/дни.

##### *Остеонекроза на челюстта*

Има съобщения за случаи на остеоонекроза на челюстта, основно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, инхибиращи костната резорбция като ибандронова киселина (виж точка 4.4.). Има съобщения за случаи на ОНЧ в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

##### *Очно възпаление*

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с бифосфонати, включително ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на бифосфонатите.

##### *Анафилактична реакция/шок*

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

## 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, посочена в Приложение V.

### **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.

#### Механизъм на действие

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 <sup>45</sup>Са 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 остеолиза 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 доверителни интервали.

Доза на ибандроновата киселина	% Пациенти с отговор	90% Доверителен интервал
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. Медианата на времето до рецидив (връщане до стойности на албумин-коригирания серумен калций над 3,0 mmol/l) е била 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 пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази са показали, че има доза-зависим инхибиторен ефект върху костната остеολиза, 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 пациентки) или 6 mg ибандронова киселина (154 пациентки). 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 (SMPR). 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 SMPR 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 2.

**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	p-стойност
SMPR (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 подобрение на скората за 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 представени 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	p-стойност
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 пациентките, 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

Не са оценявани безопасността и ефикасността на ибандронова киселина при деца и юноши под 18-годишна възраст. 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 взаимодействието с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

#### Биотрансформация

Няма доказателства, 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.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 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 (вж. точка 4.2)*

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързана с креатининовия клирънс (CL<sub>Cr</sub>). При участници с тежко бъбречно увреждане (средно изчислен CL<sub>Cr</sub> = 21,2 ml/min), средната AUC<sub>0-24h</sub>, коригирана спрямо дозата, се увеличава със 110 % в сравнение със здравите доброволци. В клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на единична доза 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC<sub>0-24</sub> се повишава съответно с 14 % и 86 % при лица с леко (среден изчислен CL<sub>Cr</sub> = 68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL<sub>Cr</sub> = 41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL<sub>Cr</sub> = 120 ml/min). Средната C<sub>max</sub> 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<sub>Cr</sub> ≥ 50 и <80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при рак на гърдата и метастатично костно заболяване, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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.

*Старческа възраст* (вж. точка 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* (вж. точка 4.2 и точка 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/канцерогенност

Не са наблюдавани признаци за канцерогенен 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. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. В проучванията при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - 1,2 mg/kg дневно. 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**

Натриев хлорид  
Натриев ацетат трихидрат  
Ледена оцетна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

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

Ибандронова киселина концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

#### След разтваряне:

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване след разреждане в 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза за 36 часа при температура 25 ° C и при температура 2 ° C до 8 ° C.

От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва незабавно да се използва. Ако не се използва веднага, потребителят носи отговорност за периода на използване и условията на съхранение преди употреба, които обикновено не трябва 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 специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от 6 ml от стъкло (тип I) с етилен тетрафлуоретилен гумена запушалка и алуминиева обкатка с лилаво отчупващо се капаче. Предлага се в опаковки, съдържащи 1 флакон с 2 ml концентрат.

Флакон от 6 ml от стъкло (тип I) с етилен тетрафлуоретилен гумена запушалка и алуминиева обкатка с розово отчупващо се капаче. Предлага се в опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 флакона с 6 ml концентрат.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/798/001  
EU/1/12/798/002  
EU/1/12/798/003  
EU/1/12/798/004

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ**



Дата на първо разрешаване :19 ноември 2012  
Дата на последно подновяване: 18 септември 2017 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка от 3 ml разтвор съдържа 3 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).  
Всеки ml от разтвора съдържа 1 mg ибандронова киселина.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза с увеличен риск от фрактури (вж. точка 5.1).  
Доказано е намаление на риска от вертебрални фрактури; не е установена ефикасност по отношение на фрактури на шийката на бедрената кост.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентите, лекувани с ибандронова киселина, трябва да получат листовката и напомнящата карта на пациента.

#### Дозировка

Препоръчителната доза на ибандроновата киселина е 3 mg, приложени под формата на интравенозна инжекция в продължение на 15-30 секунди, през три месеца.

Пациентките трябва да получават допълнително калций и витамин D (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Ако се пропусне доза, инжекцията трябва да се приложи при първа възможност. След това, инжекциите трябва да се планират през 3 месеца от датата на последното инжектиране.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на ибандронова киселина при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Приложението на ибандронова киселина инжекционен разтвор не се препоръчва при пациенти със серумен креатинин над 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или с креатининов клирънс (измерен или изчислен) под 30 ml/min, поради ограничените клинични данни от проучванията, включващи такива пациенти (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане, когато серумният креатинин е равен или по-нисък от 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или клирънсът на креатинина (измерен или изчислен) е равен или по-голям от 30 ml/min.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

#### *Популация в старческа възраст (>65 години)*

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

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на ибандронова киселина при деца на възраст под 18 години и не са провеждани проучвания с ибандронова киселина при тази популация (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение в продължение на 15 - 30 секунди, през три месеца.

Необходимо е стриктно спазване на интравенозния път на приложение (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Грешки в начина на приложение

Трябва да се внимава ибандронова киселина инжекционен разтвор да не се приложи интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

#### Хипокалциемия

Ибандронова киселина, както и другите бифосфонати за интравенозно приложение, може да предизвика преходно намаление на серумните нива на калция.

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с ибандронова киселина инжекционен разтвор. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно преди началото на лечението с ибандронова киселина инжекционен разтвор.

Всички пациентки трябва да получават адекватно допълнително количество калций и витамин D.

#### Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато ибандронова киселина се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

#### Бъбречно увреждане

Пациентите със съпътстващи заболявания, или които използват лекарствени продукти с потенциал за нежелани лекарствени реакции върху бъбреците, трябва да се прегледват редовно по време на лечението в съответствие с добрата медицинска практика.

Поради ограничения клиничен опит, ибандронова киселина инжекционен разтвор не се препоръчва при пациенти със серумен креатинин над 200 $\mu$ mol/l (2,3 mg/dl) или с креатининов клирънс под 30ml/min (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

#### Пациенти със сърдечно увреждане

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

#### Остеонекроза на челюстта

Много рядко има съобщения за остеоонекроза на челюстта (ОНЧ) в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина за онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Начало на лечението или нов курс на лечение трябва да се забави при пациенти с незараснали отворени лезии на меките тъкани в устната кухина.

Препоръчва се стоматологичен преглед с включване на профилактична стоматологична терапия и индивидуална оценка на съотношението полза-риск преди лечение с ибандронова киселина при пациенти със съпътстващи рискови фактори.

Трябва да се вземат под внимание следните рискови фактори при оценка на риска от развитие на ОНЧ на пациента:

- Активност на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при по-активни съединения), начина на приложение (по-висок риск за парентерално приложение) и кумулативна доза при лечение на костна резорбция
- Рак, придружаващи заболявания (например анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващо лечение: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия на главата и шията
- Лоша орална хигиена, пародонтоза, лошо прилягащи протези, история на стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, например екстракция на зъб

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра орална хигиена, да ходят редовно на прегледи при стоматолог и незабавно да съобщават за всякакви орални симптоми като зъбна подвижност, болка или подуване или незарастване на рани или отделяне на секрет по време на лечение с ибандронова киселина. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателна преценка и трябва да се избягват непосредствено след приложението на ибандронова киселина.

Планът за лечение на пациенти, развили ОНЧ, трябва да се организира в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или орален хирург с опит в ОНЧ. Временно прекъсване на лечението с ибандронова киселина трябва да се обмисли до пълното възстановяване и спомагателните рискови фактори да се намалят там, където е възможно.

#### Остеонекроза на външния слухов проход

Има съобщения за остеоонекроза на външния слухов проход с бифосфонати, основно във връзка с дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов проход включват използване на стероиди и химиотерапия и/или местни рискови фактори като например инфекция или травма. Възможността за остеоонекроза на външния слухов проход трябва да се разглежда при пациенти, лекувани с бифосфонати, които присъстват заедно с ушни симптоми, включително хронични инфекции на ушите.

## Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може 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 разместена 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.

## Помощно вещество с известно действие

Ибандронова киселина инжекционен разтвор практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Счита се, че няма вероятност за 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 (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Ибандронова киселина е предназначена за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени с детороден потенциал.

Няма достатъчно данни за употребата на ибандронова киселина при бременни жени.

Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен. Ибандронова киселина не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове в период на лактация са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Ибандронова киселина не трябва да се използва в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че ибандронова киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщавани нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. раздел „Описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са артралгия и грипоподобни симптоми. Тези симптоми се проявяват във връзка с първата доза, обикновено са краткотрайни, леки или умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението, без да налагат лечебни мерки (вж. раздел „Грипоподобно заболяване”).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е представен пълен списък на известните нежелани реакции.

Безопасността на пероралното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1 251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания като по-голямата част от пациентките са от основното тригодишно проучване по отношение на фрактури (MF4411).

При основното двугодишно проучване при жени в постменопауза с остеопороза (BM16550) общият профил на безопасност на интравенозното приложение на ибандронова киселина 3 mg през 3 месеца и ибандронова киселина 2,5 mg, приложена перорално дневно, е подобен. Общият процент на пациентките, които са получили нежелана реакция, е 26,0% и 28,6% за ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца съответно след една и след две години. В повечето случаи нежеланите реакции не са довели до преустановяване на лечението.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и категория по честота по MedDRA. Категориите по честота са определени като е използвана следната конвенция: 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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, възникващи при жени в постменопауза, получаващи ибандронова киселина 3 mg инжекция през 3 месеца или ибандронова киселина 2,5 mg дневно при фаза III проучванията BM16550 и MF 4411 и при постмаркетинговия опит.

Системо-органи класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система		Обостряне на астма	Реакция на свръхчувствителност	Анафилактична реакция/шок*†
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Нарушения на очите			Очно възпаление*†	
Съдови нарушения		Флебит/тромбофлебит		

Стомашно-чревни нарушения	Гастрит, Диспепсия, Диария, Коремна болка, Гадене, Запек			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив		Ангиоедем, Подуване на лицето/оток, Уртикария	Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия, Мускулно-скелетна болка, Болка в гърба	Болка в гърба	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта*† Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция клас бифосфонати) †
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*, Умора	Реакции на мястото на инжектиране, Астения		

\*Вижте допълнителната информация по-долу.

†Установени при постмаркетинговия опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Грипоподобно заболяване*

Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция през острата фаза или като симптоми, включващи миалгия, артралгия, висока температура, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит и болка в костите.

##### *Остеонекроза на челюстта*

Има съобщения за случаи на остеонекроза на челюстта, основно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, инхибиращи костната резорбция като ибандронова киселина (виж точка 4.4.). Има съобщения за случаи на ОНЧ в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

##### *Очно възпаление*

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

##### *Анафилактична реакция/шок*

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

#### 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, посочена в Приложение V.**

## 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с ибандронова киселина инжекционен разтвор.

Въз основа на познанието за този клас съединения, предозирането при интравенозно приложение може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Клинично значимите намаления на серумните нива на калций, фосфор и магнезий трябва да се коригират чрез интравенозно приложение на калциев глюконат, калиев или натриев фосфат и магнезиев сулфат съответно.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е високоактивен бифосфонат, принадлежащ към азот-съдържащата група бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлияват директно формирането на костите. Тя не повлиява набирането на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намалена честота на фрактурите чрез потискане на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. *In vivo*, ибандроновата киселина предотвратява експериментално индуцираната костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. При млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретирани животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5 000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопороза.

Продължителното ежедневно и интермитентно (с дълги интервали без лекарство) приложение при плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори при дози в токсичните граници. При хора, ефикасността на ежедневното и интермитентното приложение на ибандроновата киселина с интервал без лекарство от 9-10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предпазване от фрактури.

При експериментални модели с животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за доза-зависимо инхибиране на костната резорбция, включително потискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосано-свързани N-телопептиди на колаген тип I (NTX)).

Както ежедневното, така и интермитентното (с интервал без лекарство от 9-10 седмици на тримесечие) перорално и интравенозно приложение на ибандронова киселина при жени в постменопауза, е предизвикало биохимични промени, показателни за доза-зависимо инхибиране на костната резорбция.



Интравенозното инжектиране на ибандронова киселина е довело до намаление на нивата на серумния С-телопептид на алфа веригата на колаген тип I (СТХ) до 3-7 дни след началото на лечението и до намаление на нивата на остеокалцин след 3 месеца.

След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологично повишената костна резорбция от преди лечението, свързана с остеопорозата в постменопауза.

Хистологичното изследване на костни биопсии след две и три години на лечение на жени в постменопауза с дози на ибандронова киселина 2,5 mg перорално дневно и интермитентно интравенозно приложение на дози до 1 mg през три месеца показва кости с нормално качество и без данни за дефекти в минерализацията. Очаквано намаление на костния обмен, нормално качество на костите и липса на дефекти на минерализацията са наблюдавани също и след две години на лечение с ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор.

#### Клинична ефикасност

При определяне на жените с повишен риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, трябва да се имат предвид независимите рискови фактори, като например ниска КМП, възраст, наличие на предишни фрактури, семейна анамнеза за фрактури, засилена костна обмяна и нисък индекс на телесна маса.

#### Ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца

##### *Костна минерална плътност (КМП)*

Доказано е, че ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор за интравенозно приложение, прилаган през 3 месеца, е поне толкова ефективен колкото ибандронова киселина 2,5 mg, прилагана ежедневно перорално, при едно 2-годишно, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово неинфериорно проучване (BM 16550) при жени в постменопауза (1386 жени на възраст 55-80 години) с остеопороза (Т-скор на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5SD на изходно ниво). Това е доказано при първичния анализ на първата година и при потвърдителния анализ на крайните точки на втората година (Таблица 2).

Първичният анализ на данните от проучване BM16550 на първата година и потвърдителният анализ на втората година са показали не по-ниска ефективност на схемата на лечение с 3 mg, инжектирани през 3 месеца, в сравнение със схемата на лечение с 2,5 mg дневно перорално по отношение на средното увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедрото, бедрената шийка и трохантера (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна в сравнение с изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедрото, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години на лечение (при определената според протокола популация) при проучване BM 16550.

	Данни от една година при проучване BM 16550		Данни от две години при проучване BM 16550	
Средни относителни промени от изходното ниво % [95% CI]	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 377)	ибандронова киселина 3 mg инж. разтвор през 3 месеца (N = 365)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 334)	ибандронова киселина 3 mg инж. разтвор през 3 месеца (N = 334)
КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 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]
КМП на бедрото	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
КМП на бедрената шийка	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
КМП на трохантера	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Освен това, при проспективно планиран анализ е доказано, че приложението на ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца превъзхожда ибандронова киселина 2,5 mg дневно перорално по отношение на увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб на първата година,  $p < 0,001$ , и на втората година,  $p < 0,001$ .

По отношение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, 92,1% от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца са повишили или запазили КМП след 1 година лечение (т.е. са отговорили на лечението) в сравнение с 84,9% от пациентките, получаващи перорално 2,5 mg дневно ( $p = 0,002$ ). След 2 години лечение, 92,8% от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор, и 84,7% от пациентките, получаващи перорална терапия с 2,5 mg, са увеличили или запазили КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб ( $p = 0,001$ ).

По отношение на КМП на бедрото, 82,3% от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца, са отговорили на лечението след една година в сравнение със 75,1% от пациентките, получаващи 2,5 mg дневно перорално ( $p = 0,02$ ). След 2 години лечение, 85,6% от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор, и 77,0% от пациентките, получаващи 2,5 mg перорална терапия, са увеличили или запазили КМП на бедрото ( $p = 0,004$ ).

Процентът на пациентките, които на първата година са повишили или запазили КМП както на лумбалния отдел на гръбначния стълб, така и на бедрото, е бил 76,2% в групата с приложение на 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца и 67,2% в групата с перорално приложение на 2,5 mg дневно ( $p = 0,007$ ). След 2 години лечение на този критерий са отговорили съответно 80,1% и 68,8% от пациентките в групата с приложение на 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца и пациентките в групата с 2,5 mg дневно ( $p = 0,001$ ).

#### Биохимични маркери на костния обмен

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване. На месец 12 медианата на относителна промяна от изходното ниво е 58,6% при схемата с интравенозно приложение на 3 mg през 3 месеца и 62,6% при схемата с перорално приложение на 2,5 mg дневно. Освен това, 64,8% от пациентките, получаващи 3 mg

инжекционен разтвор през 3 месеца са идентифицирани като отговарящи на лечението (определено като намаление с  $\geq 50\%$  от изходното ниво) в сравнение с 64,9% от пациентките, получавали перорално 2,5 mg дневно. Намалението на серумните нива на СТХ се е запазило 2 години, като повече от половината пациентки в двете групи на лечение са определени като отговарящи на терапията.

Въз основа на резултатите от проучването VM16550 се очаква лечението с ибандронова киселина 3 mg инжекционен разтвор за интравенозно приложение през 3 месеца да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури като схемата с перорално приложение на ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

#### Ибандронова киселина 2,5 mg дневно таблетки

При началното тригодишно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за антифрактурна ефективност (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (Таблица 3). При това проучване действието на ибандроновата киселина е било оценявано при перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Ибандроновата киселина е приемана 60 минути преди приемането на първата храна или напитка за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата). Проучването е включвало жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб -2 до -5 SD под средното за жени в предменопауза (Т-скор) на поне един прешлен (L1-L4) и които са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500mg калций и 400IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2 928 пациентки. Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневен приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема е довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62% ( $p = 0,0001$ ) за трите години на провеждане на проучването. Относително намаление на риска с 61% е наблюдавано след 2 години ( $p = 0,0006$ ). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ( $p = 0,056$ ). Антифрактурният ефект е бил устойчив по време на проучването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето.

Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намаляла значимо с 49% след 3 години ( $p = 0,011$ ). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се отразява в статистически значимо по-малкото намаление на ръста в сравнение с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3: Резултати от 3-годишно проучване за антифрактурна ефективност MF 4411 (% , 95% CI)

	Плацебо (N = 974)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 977)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		62% (40,9; 75,1)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		49% (14,03; 69,49)
Честота на клинични вертебрални фрактури	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб на 3-тата година	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на бедрото на 3-тата година	-0,69% (-0,1; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Ефектът от лечението с ибандронова киселина е бил допълнително оценен при анализ на субпопулация пациентки, които на изходно ниво са имали КМП Т-скор на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 (Таблица 4). Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3-годишно проучване за антифрактурна ефективност MF 4411 (%; 95% CI) при пациентки с КМП Т-скор на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 на изходно ниво

	Плацебо (N = 587)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 575)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59% (34,5; 74,3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		50% (9,49; 71,91)
Честота на клинични вертебрални фрактури	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб на 3-тата година	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на бедрото на 3-тата година	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в проучването MF4411, но ежедневното приложение на ибандронова киселина изглежда ефективно при субпопулацията с висок риск (КМП Т-скор на шийката на бедрената кост < -3.0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69%.

Ежедневното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg таблетки перорално е довело до прогресивно увеличение на КМП на вертебралните и невертебралните части на скелета.

Увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години в сравнение с плацебо е било 5,3 % и 6,5 % спрямо изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е било 2,8 % за бедрената шийка, 3,4 % за бедрото и 5,5 % за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакван модел на потискане до предменопаузални нива и са достигнали максимално потискане за период от 3 - 6 месеца при приложение на ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

Клинично значимо намаление с 50 % на биохимичните маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечението с ибандронова киселина 2,5 mg.

*Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)*

Ибандронова киселина не е изследван при педиатричната популация, поради това няма данни за ефикасността или безопасността при тази популация пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Първичните фармакологични ефекти на ибандроновата киселина върху костта не са директно свързани с наличните плазмени концентрации, което се доказва с различни проучвания при животни и хора.

Плазмените концентрации на ибандроновата киселина нарастват пропорционално на дозата след интравенозно приложение на 0,5mg до 6mg.

## Абсорбция

Неприложимо

## Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се екскретира с урината. При хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костите, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при хора е приблизително 85%-87% (определено *in vitro* при терапевтични концентрации на ибандроновата киселина) 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

Ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50% при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците.

Границите на установения елиминационен полуживот са широки, като крайният елиминационен полуживот обикновено е в границите на 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на проучването, използваната доза и чувствителността на метода, действителният краен елиминационен полуживот вероятно е значително по-дълъг, както при другите бифосфонати. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение.

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 видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества (вж. точка 4.5). Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

## Фармакокинетика при специални клинични ситуации

### *Пол*

Фармакокинетиката на ибандроновата киселина е подобна 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*

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост от креатининовия клирънс (CL<sub>Cr</sub>).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 30\text{ml/min}$ ).

Индивиди с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  под  $30\text{ml/min}$ ), получавали ежедневно перорално приложение на  $10\text{mg}$  ибандронова киселина в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил  $44\text{ml/min}$ . След интравенозно приложение на  $0,5\text{mg}$  ибандронова киселина общият, бъбречният и екстрареналният клирънс намаляват със съответно 67%, 77% и 50% при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограничения клиничен опит, ибандронова киселина не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност е оценявана само при малък брой пациенти на хемодиализа и поради това фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, не е известна. Поради ограничените налични данни, ибандроновата киселина не трябва да се прилага при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 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, която 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.

#### *Популация в старческа възраст (вж. точка 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. точката за бъбречно увреждане).

#### *Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)*

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане, са наблюдавани при кучета само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба.

#### Мутагенност/канцерогенност:

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

#### Репродуктивна токсичност:

Не са провеждани специфични проучвания със схема на прилагане на 3 месеца. При проучванията със схема на прилагане с ежедневно i.v. третиране не са намерени данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при плъхове и зайци. Наддаването на телесно тегло е било забавено при  $F_1$  поколенията при плъхове. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от  $1\text{ mg/kg}$  дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от  $0,3$  и  $1\text{ mg/kg}$  дневно и намалява фертилитета при мъжките при  $1\text{ mg/kg}$  дневно, а при женските - при  $1,2\text{ mg/kg}$  дневно. Другите нежелани реакции на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са реакциите, наблюдавани при бифосфонатите като

клас. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Оцетна киселина, ледена  
Натриев ацетат трихидрат  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Ибандронова киселина инжекционен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций, или други лекарствени продукти за интравенозно приложение.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Предварително напълнени спринцовки, изработени от безцветно стъкло, със сива гумена запушалка на буталото и повърхност на капачката, съдържащи 3 ml инжекционен разтвор. Опаковки от 1 предварително напълнена спринцовка и 1 инжекционна игла или 4 предварително напълнени спринцовки и 4 инжекционни игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Когато лекарственият продукт се прилага в налична система за интравенозна инфузия, инфузионният разтвор трябва да се ограничи до използване на физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза. Това се отнася и за разтворите, които се използват за промиване на иглата и другите устройства.

Неизползваният инжекционен разтвор, спринцовка и инжекционна игла трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

При използване и изхвърляне на спринцовки и други остри предмети за медицинска употреба трябва да се спазват стриктно следните точки:

- Иглите и спринцовките не трябва никога да се използват повторно.
- Всички използвани игли и спринцовки трябва да се слагат в контейнер за остри предмети (непробиваеми контейнери за еднократна употреба).
- Този контейнер трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Трябва да се избягва слагането на употребяваните контейнери за остри предмети в домашните отпадъци.
- Пълният контейнер трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания или според указанията на медицинския специалист.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/798/005  
EU/1/12/798/006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ**

Дата на първо разрешаване : 19 ноември 2012  
Дата на последно подновяване: 18 септември 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Ltd.  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Обединено кралство

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Полша

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**Ибандроновата киселина Accord 2 mg и 6 mg концентрат за инфузионен разтвор (при онкологични показания):**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**Ибандроновата киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор (при показание остеопороза):**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че напомнящата карта на пациента относно остеонекроза на челюстта ще бъде попълнена.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ибандронова киселина Accord 2 mg концентрат за инфузионен разтвор  
ибандронова киселина

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки флакон съдържа 2 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина и вода за инжекции. За повече информация, вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон (2 mg/2 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Прочетете листовката за срока на годност след разреждане.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/798/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ибандронава киселина Accord 2 mg стерилен концентрат  
ибандронава киселина  
i.v. приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 mg/2 ml

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ибандронова киселина Accord 6 mg концентрат за инфузионен разтвор  
ибандронова киселина

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки флакон съдържа 6 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина и вода за инжекции. За повече информация, вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон (6 mg/6 ml)  
5 vials (6 mg/6 ml)  
10 vials (6 mg/6 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Прочетете листовката за срока на годност след разреждане.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/798/002  
EU/1/12/798/003  
EU/1/12/798/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. No

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ибандронова киселина Accord 6 mg стерилен концентрат  
ибандронова киселина  
i.v. приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

6 mg/6 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
ибандронова киселина

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Една предварително напълнена спринцовка от 3 ml разтвор съдържа 3 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, оцетна киселина, ледена, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 предварително напълнена спринцовка + 1 инжекционна игла  
4 предварително напълнени спринцовки + 4 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за интравенозно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/798/005 1 предварително напълнена спринцовка  
EU/1/12/798/006 4 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор  
ибандронова киселина  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Ибандронова киселина Accord 2 mg концентрат за инфузионен разтвор Ибандронова киселина Accord 6 mg концентрат за инфузионен разтвор ибандронова киселина (ibandronic acid)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ибандронова киселина Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ибандронова киселина Accord
3. Как да получавате Ибандронова киселина Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ибандронова киселина Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ибандронова киселина Accord и за какво се използва

Ибандронова киселина Accord съдържа активното вещество ибандронова киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Ибандронова киселина Accord се използва за възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се „костни метастази“).

- Той помага да предпазите костите си от счупването (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лъчелечение

Ибандронова киселина Accord може да Ви се предпише и ако имате повишено ниво на калций в кръвта поради наличие на тумор.

Ибандронова киселина Accord действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите ви. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

#### 2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ибандронова киселина Accord

##### Не приемайте Ибандронова киселина Accord:

- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6
- ако имате или сте имали ниски нива на калций в кръвта

Не прилагайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Ибандронова киселина Accord.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Много рядко има съобщения за страничен ефект, наречен остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (костно увреждане на челюстта) в постмаркетингови условия при пациенти, приемащи



ибандронова киселина за ракови заболявания. ОНЧ може да се появи и след спиране на лечението.

Важно е да се направи опит за предотвратяване на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което трудно може да се излекува. За да се намали риска от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да вземете.

Преди да получите лечение, уведомете Вашия лекар/медицинска сестра (медицински здравен специалист), ако:

- имате някакви проблеми с устата или зъбите като лошо стоматологично здраве, заболявания на венците или планирано вадене на зъб
- не получавате редовна стоматологична помощ или не сте ходили на стоматологичен преглед дълго време
- сте пушач (тъй като това може да увеличи риска от проблеми със зъбите)
- преди сте били лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни увреждания)
- вземате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди започване на лечението с ибандронова киселина.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра орална хигиена (включително редовно миене на зъбите с четка) и редовно да ходите на стоматологични прегледи. Ако носите протези, трябва да се уверите, че прилепват правилно към челюстта. Ако в момента провеждате стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (например вадене на зъб), информирайте Вашия лекар за това, че провеждате стоматологично лечение и кажете на Вашия стоматолог, че се лекувате с ибандронова киселина.

Свържете се незабавно с Вашия лекар и стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите като разклатени зъби, болка или подуване, незараснали рани или изтичане на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Ибандронова киселина Accord:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати;
- ако имате високи или ниски нива на витамин D, калций или на някои минерали;
- ако имате проблеми с бъбреците.
- ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход, при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замайване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

### **Деца и юноши**

Ибандронова киселина Accord не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

### **Други лекарства и Ибандронова киселина Accord**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Ибандронова киселина Accord може да повлияе действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Ибандронова киселина Accord.

**Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, особено ако получавате някакъв вид антибиотик инжекционно, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото и двете лекарства, аминогликозидите и Ибандронова киселина Accord, може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да получавате Ибандронова киселина Accord, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Ибандронова киселина Accord не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Ибандронова киселина Accord**

### **Прием на това лекарство**

- Ибандронова киселина Accord обикновено се прилага от лекар или друг медицински персонал, който има опит с лечението на рак
- той се прилага под формата на инфузия във вената

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта Ви, докато получавате Ибандронова киселина Accord. Това се прави, за да се провери дали Ви се дава правилното количество от лекарството.

### **Колко да Ви се приложи**

Вашият лекар ще прецени колко Ибандронова киселина Accord ще Ви се приложи в зависимост от заболяването Ви.

Ако имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви, тогава препоръчителната доза е 6 mg през 3-4 седмици като инфузия във вената в продължение на най-малко 15 минути. Ако нивото на калция в кръвта Ви е повишено поради наличие на тумор, тогава препоръчителната доза е еднократно приложение на 2 mg или 4 mg в зависимост от тежестта на заболяването Ви. Лекарството трябва да се прилага под формата на инфузия във вената в продължение на два часа. Може да се има предвид повторна доза в случай на недостатъчен отговор или при повторна поява на заболяването Ви.

Лекуващият лекар може да коригира дозата и продължителността на интравенозната инфузия, ако имате проблеми с бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Говорете веднага с медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани ефекти – Вие може да се нуждаете от спешно лечение:**

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или дразнене в устата или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, изтичане на гной от ухото и/или инфекция на ухото. Това може да са признаци на костно увреждане в ухото.
- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднено дишане. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция (вижте точка 2)
- тежки нежелани реакции от страна на кожата

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп

**Други възможни нежелани реакции**

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобни симптоми, включително повишена температура, втрисане и треперене, чувство на дискомфорт, умора, болка в костите и болки в мускулите и ставите. Тези симптоми обикновено изчезват в рамките на няколко часа или дни. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или продължават повече от няколко дни
- повишаване на телесната температура
- стомашна и коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, повръщане или диария (разхлабване на червата)
- ниски нива на калций или фосфати в кръвта
- промени в резултатите от кръвните тестове като гама GT или креатинин
- проблем със сърдечния ритъм, наречен „бедрен блок“
- болка в костите или мускулите
- главоболие, замаяване или слабост
- жажда, възпалено гърло, промени във вкуса
- подуване на краката или ходилата
- болки в ставите, артрит или други проблеми със ставите
- проблеми с парашитовидните жлези
- синини
- инфекции
- проблем с очите, наречен „катаракта“
- кожни проблеми
- проблеми със зъбите

**Нечести** (може да засегнат по-малко от 1 на 100 души)

- втрисане или треперене
- прекомерно спадане на телесната температура („хипотермия“)
- състояние, засягащо кръвоносните съдове в мозъка, наречено „мозъчно-съдово нарушение“ (инсулт или мозъчен кръвоизлив)
- проблеми със сърцето и кръвообращението (включително сърцебиене, сърдечен инфаркт, хипертония (високо кръвно налягане) и разширени вени)
- промени в кръвните клетки („анемия“)
- високо ниво на алкалната фосфатаза в кръвта
- натрупване на течност и отоци („лимфедем“)
- течност в белите дробове
- стомашни проблеми като „гастроентерит“ или „гастрит“

- камъни в жлъчния мехур
- невъзможност за отделяне на урина, цистит (възпаление на пикочния мехур)
- мигрена
- болка в нервите, увреждане на нервните коренчета
- глухота
- повишена чувствителност на звук, вкус или допир или промени в обонянието
- затруднено преглъщане
- язви в устата, подуване на устните („хейлит“), млечница в устата
- сърбеж или изтръпване на кожата около устата
- тазова болка, секреция, сърбеж или болка във влагалището
- разрастване на кожата, наречено „доброкачествено новообразуване на кожата“
- загуба на паметта
- проблеми със съня, тревожност, емоционална нестабилност или промени в настроението
- кожен обрив
- косопад
- нараняване или болка на мястото на инжектиране
- загуба на тегло
- бъбречна киста (пълна с течност торбичка в бъбрека)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Ибандронова киселина Accord**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка „Годен до:“ и етикета след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### *След разреждане*

Химическата и физична стабилност при употреба след разреждане в 0,9% разтвор на натриев хлорид или в 5% разтвор на глюкоза е доказана за 36 часа при температура от 25°C и от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор 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.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Ибандронова киселина Accord**

- Активното вещество е ибандронова киселина.

**Ибандронова киселина Accord 2 mg концентрат за инфузионен разтвор**

Един флакон с 2 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (като 2,25 mg натриев ибандронат монохидрат).

**Ибандронова киселина Accord 6 mg концентрат за инфузионен разтвор**

Един флакон с 6 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (като 6,75 mg натриев ибандронат монохидрат).

- Другите съставки са: натриев хлорид, натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, и вода за инжекции.

**Как изглежда Ибандронова киселина Accord и какво съдържа опаковката**

Ибандронова киселина Accord е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Безцветен, бистър разтвор.

Предлага се в стъклени флакони (тип I) с гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

**Ибандронова киселина Accord 2 mg концентрат за инфузионен разтвор**

Всеки флакон съдържа 2 ml концентрат. Всяка опаковка съдържа 1 флакон .

**Ибандронова киселина Accord 6 mg концентрат за инфузионен разтвор**

Всеки флакон съдържа 6 ml концентрат. Предлага се в опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба и производител****Притежател на разрешението за употреба**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Испания

**Производител**

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow

Middlesex HA1 4 HF

Обединено кралство

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Полша

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Нидерландия

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

### **Дозировка: Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази**

Препоръчителната доза при профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg, прилагани интравенозно през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с леко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 50$  и  $< 80$  ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 30$  и  $< 50$  ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията <sup>1</sup> и време <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
$< 30$	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

<sup>1</sup> 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

<sup>2</sup> Приложение на всеки 3 до 4 седмици

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

### **Дозировка: Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия**

Ибандронова киселина Accord обикновено се прилага в болнични условия. Дозата се определя от лекар, като се имат предвид следните фактори.

Преди лечение с Ибандронова киселина Accord 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. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций\*  $\geq 3$  mmol/l или  $\geq 12$  mg/dl) 4 mg ще 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) = серумен калций (mmol/l) – [0,02 x албумин (g/l)] + 0,8

**Или**

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

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойност 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. Средното време до рецидивирание (повторно повишаване на серумен албумин-коригирания серумен калций над 3 mmol/l) е било 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Средното време до рецидив е било 26 дни при доза от 6 mg.

#### **Начин на приложение и път на въвеждане**

Ибандроновата киселина Accord концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

За тази цел съдържанието на флакона трябва да се прилага, като следва:

- Профилактика на скелетни събития при пациенти с рак на гърдата и костни метастази - да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5 % разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа.

Забележка:

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Ибандроновата киселина Accord концентрат за инфузионен разтвор трябва да се смесва само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или с 5 % разтвор на декстроза. Ибандроновата киселина Accord концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Разредените разтвори са само за еднократно приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на частици в тях.

Препоръчва се продуктът да се използва веднага след разреждането му (вж. точка 5 от тази листовка („Как да съхранявате Ибандроновата киселина Accord“)).

Ибандроновата киселина Accord концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Трябва да се внимава Ибандроновата киселина Accord концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

#### **Честота на приложение**

За лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия Ибандроновата киселина Accord концентрат за инфузионен разтвор обикновено се прилага под формата на еднократна инфузия.

За предотвратяване на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Ибандроновата киселина Accord се повтаря през интервали от 3-4 седмици.

#### **Продължителност на лечение**

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

При пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Ибандроновата киселина Accord трябва да се прилага през 3-4 седмици. По време на клиничните изпитвания лечението е продължавало до 96 седмици.

#### **Предозиране**

До момента няма опит с остро отравяне с Ибандроновата киселина Accord 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 наблюдават бъбречната и чернодробната функция.

Клинично значимата хипокалциемия (много ниски серумни нива на калций) трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.



## Листовка: информация за пациента

### Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка ибандронова киселина (ibandronic acid)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ибандронова киселина Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да получите Ибандронова киселина Accord
3. Как да използвате Ибандронова киселина Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ибандронова киселина Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ибандронова киселина Accord и за какво се използва

Ибандронова киселина Accord принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати.

Лекарството съдържа активното вещество ибандронова киселина.

Ибандронова киселина Accord може да прекрати костната загуба чрез спиране на по-нататъшната загуба на костно вещество и увеличаване на костната маса при повечето жени, които го приемат, макар че те няма да могат да видят или почувстват разликата. Ибандронова киселина Accord може да помогне за намаляване на риска от счупване на костите (фрактури). Намаляването на фрактурите е доказано за гръбначния стълб, но не и за бедрото.

**Ибандронова киселина Accord Ви се предписва за лечение на остеопороза след менопауза, тъй като при Вас рискът от фрактури е по-голям.** Остеопорозата представлява изтъняване и отслабване на костите, което се среща често при жени след менопауза. В менопаузата яйчниците престават да произвеждат женския хормон естроген, който помага за запазване здравината на скелета на жената. Колкото по-рано една жена влезе в менопауза, толкова по-голям за нея е рискът от фрактури при остеопороза.

Други фактори, които могат да увеличат риска от фрактури, включват:

- недостатъчно количество калций и витамин D в храната
- тютюнопушене или консумация на твърде много алкохол
- недостатъчно ходене или други натоварващи физически усилия
- наличие на случаи на остеопороза в семейството

**Здравословният начин на живот** също ще Ви помогне да получите максимална полза от Вашето лечение. Това включва:

- приемане на балансирана храна, богата на калций и витамин D
- ходене или други натоварващи физически усилия
- избягване на пушенето и консумацията на твърде много алкохол

## 2. Какво трябва да знаете, преди да получите Ибандронова киселина Accord

### Не използвайте Ибандронова киселина Accord

- ако имате или сте имали в миналото ниски стойности на калций в кръвта. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.
- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)

### Предупреждения и предпазни мерки

Много рядко има съобщения за страничен ефект, наречен остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (костно увреждане на челюстта) в постмаркетингови условия при пациенти, приемащи ибандронова киселина за ракови заболявания. ОНЧ може да се появи и след спиране на лечението.

Важно е да се направи опит за предотвратяване на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което трудно може да се излекува. За да се намали риска от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да вземете.

Преди да получите лечение, уведомете Вашия лекар/медицинска сестра (медицински здравен специалист), ако:

- имате някакви проблеми с устата или зъбите като лошо стоматологично здраве, заболявания на венците или планирано вадене на зъб
- не получавате редовна стоматологична помощ или не сте ходили на стоматологичен преглед дълго време
- сте пушач (тъй като това може да увеличи риска от проблеми със зъбите)
- преди сте били лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни увреждания)
- вземате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди започване на лечението с ибандронова киселина.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра орална хигиена (включително редовно миене на зъбите с четка) и редовно да ходите на стоматологични прегледи. Ако носите протези, трябва да се уверите, че прилепват правилно към челюстта. Ако в момента провеждате стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (например вадене на зъб), информирайте Вашия лекар за това, че провеждате стоматологично лечение и кажете на Вашия стоматолог, че се лекувате с ибандронова киселина.

Свържете се незабавно с Вашия лекар и стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите като разклатени зъби, болка или подуване, незараснали рани или изтичане на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ибандронова киселина Accord:

Някои пациенти трябва да са особено внимателни, докато използват Ибандронова киселина Accord. Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Ибандронова киселина Accord:

- Ако имате или някога сте имали проблеми с бъбреците, бъбречна недостатъчност или се нуждаете от диализа, или ако имате някакво друго заболяване, което може да засегне бъбреците ви
- Ако имате нарушения на обмяната на минералите (като недостиг на витамин D)
- Трябва да приемате хранителни добавки с калций и витамин D, докато се лекувате с Ибандронова киселина Accord. Ако това е невъзможно, трябва да уведомите Вашия лекар.

- Ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замайване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

### **Деца и юноши**

Ибандронова киселина Accord не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Ибандронова киселина Accord**

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Ибандронова киселина Accord е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени, които все още могат да имат деца.

Не приемайте Ибандронова киселина Accord, ако сте бременна или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Ибандронова киселина Accord не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Ибандронова киселина Accord съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза (3 ml), т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Ибандронова киселина Accord**

Препоръчителната доза Ибандронова киселина Accord инжекционен разтвор за интравенозно приложение е 3 mg (1 предварително напълнена спринцовка) веднъж на 3 месеца.

Инжекционният разтвор трябва да се прилага във вената от лекар или квалифициран/обучен медицински специалист. Не си поставяйте инжекцията сами.

Инжекционният разтвор трябва да се прилага само във вената и никъде другаде в тялото.

### **Продължавайте да приемате Ибандронова киселина Accord**

За да получите максимална полза от лечението, важно е да продължите да получавате инжекциите през 3 месеца, докато лекарят Ви го предписва. Ибандронова киселина Accord може да лекува остеопорозата само докато продължавате да прилагате лечението, дори и ако не можете да видите или да почувствате разлика. След 5 години употреба на Ибандронова киселина Accord, моля посъветвайте се с Вашия лекар дали трябва да продължите да получавате Ибандронова киселина Accord.

Трябва да приемате също и хранителни добавки, съдържащи калций и витамин D, както Ви е препоръчано от Вашия лекар.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Ибандронова киселина Accord**

Може да получите ниски нива на калций, фосфор или магнезий в кръвта. Вашият лекар може да предприеме мерки, за да коригира тези промени и може да Ви приложи инжекция, съдържаща тези минерали.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Ибандронова киселина Accord**

Трябва да си уредите посещение при лекаря, за да Ви се направи следващата инжекция във възможно най-кратък срок. След това продължете с инжекциите през 3 месеца от датата на последната инжекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:**

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднения в дишането.
- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- болка или дразнене в устата или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост).
- Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, изтичане на гной от ухото и/или инфекция на ухото. Това може да са признаци на костно увреждане в ухото.
- сериозна, потенциално животозатрашаваща алергична реакция (вижте точка 2).
- тежки нежелани реакции от страна на кожата

#### **Други възможни нежелани реакции**

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- стомашна болка (напр. гастрит) или коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, диария (разхлабване на червата) или запек
- болка в мускулите, ставите или гърба
- умора и изтощение
- грипоподобни симптоми, включително висока температура, треперене и втрисане, чувство на дискомфорт, костна болка и болки в мускулите и ставите. Говорете с медицинската сестра или лекаря, ако някои реакции станат притеснителни или продължават повече от няколко дни.
- обрив

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на вената
- болка или увреждане на мястото на инжектиране
- костна болка
- слабост
- астматични пристъпи

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- уртикария

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Ибандронова киселина Accord**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и спринцовката, съответно след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Лицето, което извършва инжектирането, трябва да изхвърли неизползвания разтвор и да сложи използваната спринцовка и инжекционна игла в подходящ контейнер за отпадъци.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Ибандронова киселина Accord**

- Една предварително напълнена спринцовка от 3 ml разтвор съдържа 3 mg ибандронова киселина(като натриев монохидрат). Всеки ml разтвора съдържа 1 mg ибандронова киселина.
- Другите съставки са натриев хлорид, оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.

### **Как изглежда Ибандронова киселина Accord и какво съдържа опаковката**

Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки е бистър, безцветен разтвор. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 3 ml разтвор. Ибандронова киселина Accord се предлага в опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка и 1 инжекционна игла или 4 предварително напълнени спринцовки и 4 инжекционни игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Испания

**Производител**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Обединено кралство

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Полша

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Моля, вижте кратката характеристика на продукта за повече информация.**

**Приложение на Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка трябва да се инжектира интравенозно в продължение на 15 - 30 секунди.

Разтворът има дразнещо действие, поради това стриктното придържане към интравенозния път на приложение е важно. Ако по невнимание инжектирате в тъканите около вената, пациентът може да получи локално дразнене, болка и възпаление на мястото на инжектиране.

Ибандронова киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка **не трябва** да се смесва с разтвори, съдържащи калций (като разтвор на Рингер лактат, хепарин калций) или други лекарствени продукти за интравенозно приложение. Когато Ибандронова киселина Accord се прилага чрез налична система за интравенозна инфузия, инфузионният разтвор трябва да се ограничи до използване на физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза.

**Пропуснатата доза**

Ако се пропусне доза, инжекцията трябва да се постави колкото е възможно по-рано. След това инжекциите трябва да се планират през 3 месеца от датата на последното инжектиране.

**Предозиране**

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Ибандронова киселина Accord.

Въз основа на познанието за този клас съединения, предозирането при интравенозно приложение може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия, което може да предизвика парестезии. В тежки случаи може да се наложи интравенозна инфузия на подходящи дози калциев глюконат, калиев или натриев фосфат и магнезиев сулфат.

**Общи съвети**

Ибандроновата киселина Accord 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, както и другите бифосфонати за интравенозно приложение, може да предизвика преходно намаление на серумните нива на калция.

Хипокалциемията и другите нарушения на костите и минералния метаболизъм трябва да се изследват и да се лекуват ефективно преди започване на лечение с Ибандроновата киселина Accord инжекционен разтвор. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Всички пациенти трябва да получават допълнително калций и витамин D.

Пациентите със съпътстващи заболявания, или които използват лекарствени продукти с потенциал за нежелани реакции върху бъбреците, трябва да се преглеждат редовно по време на лечението в съответствие с добрата медицинска практика.

Неизползваният инжекционен разтвор, спринцовка и инжекционна игла трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.