

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Gentian Generics

50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci sodu ibandronianu jednowodnego).

Substancje pomocnicze

Każda tabletki powlekana zawiera 54 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe do prawie białych, podługne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, długości 9 mm i z wytłoczeniem „I9BE” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwas ibandronowy jest wskazany w zapobieganiu zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia kwasem ibandronowym powinna być zapoczątkowana wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

Do stosowania doustnego.

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana 50 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy w postaci tabletek należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (po co najmniej 6 godzinach) i przed przyjęciem pierwszego posiłku lub napoju w ciągu dnia. Analogicznie przed przyjęciem tabletek kwasu ibandronowego należy unikać przyjmowania produktów leczniczych i preparatów suplementujących (włączając preparaty wapnia). Po przyjęciu tabletki należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 30 minut. W trakcie leczenia kwasem ibandronowym zawsze można pić zwykłą wodę.

- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), w pozycji stojącej lub wyprostowanej siedzącej.
- Po przyjęciu kwasu ibandronowego pacjent nie powinien przyjmować pozycji leżącej przez 60 minut.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ponieważ produkt leczniczy może powodować owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła.
- Jedynym napojem, z którym można przyjmować kwas ibandronowy jest zwykła woda. Należy

pamiętać, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia i z tego względu nie należy ich stosować.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} \geq 50$ i < 80 ml/min) nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} \geq 30$ i < 50 ml/min) zaleca się dostosowanie dawki do jednej tabletki powlekanej 50 mg stosowanej co drugi dzień (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min) zalecana dawka to jedna tabletki powlekana 50 mg podawana raz w tygodniu.

Patrz instrukcje dawkowania powyżej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nieprawidłowości w obrębie przełyku, prowadzące do opóźnienia jego opróżniania, takie jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku.
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut.
- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kwasu ibandronowego nie należy stosować u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie, zaleca się stosowanie suplementów wapnia i (lub) witaminy D.

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, kwas ibandronowy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustne leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane, takie jak: zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania produktu leczniczego i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni szczególnie zwracać uwagę na zalecenia dotyczące przestrzegania instrukcji przyjmowania produktu (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie kwasu ibandronowego i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli wystąpi dysfagia, bolesne połykanie, ból zamostkowy lub

zgaga czy też nasilenie jej objawów.

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, w niektórych przypadkach ciężkie i z powikłaniami, po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego w przypadku ich jednoczesnego doustnego stosowania z kwasem ibandronowym należy zachować ostrożność.

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu kwasu ibandronowego. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych kwasem ibandronowym zaleca się monitorowanie czynności nerek, stężenia wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy krwi.

Tabletki kwasu ibandronowego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem szpiku kostnego) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u pacjentów, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej).

W tej grupie pacjentów, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpi martwica żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje pomiędzy produktem leczniczym a pokarmem

Produkty zawierające wapń i inne kationy wielowartościowe (takie jak: glin, magnez, żelazo) również mleko i pożywienie mogą mieć wpływ na wchłanianie kwasu ibandronowego. Z tego względu, przez co najmniej 30 minut po doustnym przyjęciu produktu leczniczego nie należy przyjmować takich produktów i pożywienia.

Jeśli kwas ibandronowy w postaci tabletek podawany był 2 godziny po standardowym posiłku, biodostępność była zmniejszona o około 75%. Dlatego też zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i powstrzymanie się od jedzenia przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Interakcje pomiędzy lekami

Nie obserwowano interakcji w trakcie równoczesnego stosowania z melfalanem lub prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

W innych badaniach dotyczących interakcji u kobiet po menopauzie wykazano brak jakichkolwiek interakcji z tamoksyfenem lub z hormonalną terapią zastępczą (estrogen).

U zdrowych ochotników płci męskiej oraz u kobiet po menopauzie podawanie dożylnie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20% (jest to w zakresie normalnej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego), prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Jednakże, jeśli kwas ibandronowy podawany jest z antagonistami H₂ lub z innymi lekami zwiększającymi pH w żołądku, nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

W związku z właściwościami produktu nie jest prawdopodobne wystąpienie interakcji z lekami o znaczeniu klinicznym. Kwas ibandronowy eliminowany jest wyłącznie w drodze sekrecji nerkowej i nie podlega biotransformacji. Nie wydaje się, aby w szlak wydzielniczy zaangażowane były znane kwasowe lub zasadowe systemy transportowe biorące udział w wydzielaniu innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych P-450 u ludzi i nie indukuje systemu cytochromów wątrobowych P-450 u szczurów. Wiązanie przez białka osocza jest niewielkie przy stężeniach terapeutycznych leku i z tego względu jest mało prawdopodobne, aby kwas ibandronowy wypierał inne substancje czynne.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy leków mogą powodować długotrwałe zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemii.

W badaniach klinicznych, kwas ibandronowy podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, moczopędnymi, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, nie obserwowano występowania jawnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego względu kwas ibandronowy nie powinien być stosowany w czasie ciąży.

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować kwasu ibandronowego w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Profil tolerancji kwasu ibandronowego uzyskano na podstawie kontrolowanych badań klinicznych w zarejestrowanym wskazaniu, po doustnym podawaniu kwasu ibandronowego w zalecanej dawce.

W zbiorczej bazie danych z dwóch badań rejestracyjnych III fazy (286 chorych leczonych kwasem ibandronowym w dawce 50 mg) odsetek chorych, u których wystąpiły objawy niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z leczeniem kwasem ibandronowym, wynosił 27%.

Działania niepożądane zostały zaszeregowane, biorąc pod uwagę częstość występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

W tabeli 1 zestawiono częste działania niepożądane obserwowane w trakcie badań III fazy. Wykluczono działania niepożądane, które występowały tak samo często zarówno w grupie otrzymującej aktywne leczenie, jak i w grupie otrzymującej placebo lub częściej w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 1

Działania niepożądane związane z leczeniem występujące często i częściej niż w grupie otrzymującej placebo

Działania niepożądane	Placebo doustnie na dobę (n=277 chorych) Liczba (%)	Kwas ibandronowy 50 mg doustnie na dobę (n=286 chorych) Liczba (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipokalcemia	14 (5,1)	27 (9,4)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Dyspepsja	13 (4,7)	20 (7,0)
Nudności	4 (1,4)	10 (3,5)
Bóle brzucha	2 (0,7)	6 (2,1)
Zapalenie przełyku	2 (0,7)	6 (2,1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Oslabienie	2 (0,7)	4 (1,4)

Pozostałe reakcje niepożądane występujące z częstotliwością < 1%:

Poniższe zestawienie zawiera informacje dotyczące reakcji niepożądanych zgłaszanych w trakcie badania MF 4414 i MF 4434, występujących częściej w grupie otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 50 mg niż w grupie otrzymującej placebo:

Niezbyt często:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Badania diagnostyczne

niedokrwistość

parestezje, zaburzenia smaku

krwawienia, owrzodzenia dwunastnicy, zapalenie

błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania,

bóle brzucha, suchość błony śluzowej jamy

ustnej

świąd

azotemia (mocznica)

ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne,

złe samopoczucie, ból

zwiększone stężenie hormonów przytarczyc we

krwi

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy u chorych leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u pacjentów leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Choroba nowotworowa, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania.

Nie ma specyficznych informacji na temat leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego. Jednak przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować wystąpienie objawów dotyczących górnego

odcinka przewodu pokarmowego, takich jak: niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie lub owrzodzenie żołądka. Aby związać kwas ibandronowy, należy podawać mleko i preparaty zobojętniające sok żołądkowy. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a chory powinien pozostać w pozycji całkowicie spionizowanej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany, kod ATC: M05B A06

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów, grupy związków, które swoiście oddziałują na tkankę kostną. Ich wybiórcze działanie na tkankę kostną wynika z dużego powinowactwa bisfosfonianów do składników mineralnych kości. Działanie bisfosfonianów polega na hamowaniu czynności osteoklastów; chociaż dokładny mechanizm ich działania jest nadal niewyjaśniony.

W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy przeciwdziała niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory lub wyciągi z tkanek nowotworowych. Hamowanie endogennej resorpcji kości zostało także udokumentowane w badaniach kinetycznych, w których zastosowano ⁴⁵Ca oraz w badaniach nad uwalnianiem znakowanej radioaktywnie tetracykliny wbudowanej uprzednio do kośćca.

W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nasiloną resorpcją kości, która nie jest zrównoważona odpowiednim kościotworzeniem. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostne choroby nowotworowej.

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości wykazano, że istnieje zależny od dawki hamujący wpływ na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości przez podawanie kwasu ibandronowego w postaci tabletek w dawce 50 mg oceniane było w dwóch randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy, trwających 96 tygodni. Pacjentki chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grup otrzymujących placebo (277 pacjentek) lub do grup otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 50 mg (287 pacjentki). Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Pierwszorzędom punktem końcowym w tych badaniach był wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (ang. *Skeletal Morbidity Period Rate* - SMPR). Był to złożony punkt końcowy, na który składały się następujące zdarzenia związane z kośćcem (ang. *Skeletal Related Events* - SRE):

- napromienianie kości w celu leczenia złamań i (lub) złamań zagrażających,
- leczenie chirurgiczne złamań kości,
- złamania kręgow,
- złamania inne niż kręgow.

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu może być potencjalnie związanych. Dlatego też do celów tej analizy zdarzenia mnogie były liczone tylko raz w każdym 12 tygodniowym okresie czasu. Zbiorcze dane z tych badań wykazały znamienne korzyść ze stosowania kwasu ibandronowego w dawce 50 mg podawane doustnie, w porównaniu do placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) ($p=0,041$). Obserwowano zmniejszenie ryzyka

wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) o 38% w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,62; $p = 0,003$). Wyniki badania dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Skuteczność (pacjentki chore na raka piersi z przerzutami do kości)

	Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)		
	Placebo n=277	Kwas ibandronowy 50 mg n=287	Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)	1,15	0,99	$p=0,041$
Ryzyko względne SRE	-	0,62	$p=0,003$

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Wykazano znamiennej statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania kwasu ibandronowego w dawce 50 mg w porównaniu do placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych w porównaniu do placebo. Do pogorszenia jakości życia i stanu sprawności ogólnej wg WHO dochodziło znacznie rzadziej w grupie pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy niż w grupie otrzymującej placebo. Stężenia markera resorpcji kostnej CTx (teloptyd C-końcowy uwolniony z cząsteczki kolagenu typu I) w moczu były znamienne zmniejszone w grupie pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w porównaniu do placebo. Zmniejszenie stężeń CTx w moczu było znamienne skorelowane z pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Tabela zestawienia wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (pacjenci z rakiem piersi z przerzutami do kości)

	Placebo n = 277	Kwas ibandronowy n = 287	Wartość p
Bóle kostne*	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Zużycie leków przeciwbólowych*	0,85	0,60	$p = 0,019$
Jakość życia*	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
Stopień sprawności ogólnej wg WHO*	0,54	0,33	$p = 0,008$
Stężenie CTx w moczu**	10,95	-77,32	$p = 0,001$

*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną.

**Mediana zmiany między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie.

Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu osiągane były w ciągu 0,5 do 2 godzin (mediana 1 godzina) u pacjentów na czczo, a bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 0,6%. Stopień wchłaniania jest zmniejszony, jeśli produkt przyjmuje się razem z pożywieniem lub napojami (innymi niż zwykła woda). Biodostępność jest zmniejszona o około 90%, jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest ze standardowym śniadaniem w porównaniu z biodostępnością obserwowaną u pacjentów na czczo. Jeśli produkt przyjmuje się 30 minut przed posiłkiem, zmniejszenie dostępności biologicznej wynosi około 30%. Nie obserwuje się znaczącego zmniejszenia w biodostępności, jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest na 60 minut przed posiłkiem.

Biodostępność jest zmniejszona o około 75%, jeśli tabletki kwasu ibandronowego podawane były 2 godziny po standardowym posiłku. Dlatego też zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (minimum 6 godzin) i aby powstrzymywać się od przyjmowania posiłków przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a ilość dawki krążącej docierającej do tkanki kostnej oszacowano na 40-50%. Wiązanie z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 87% przy stężeniach terapeutycznych i z tego względu interakcje między lekami spowodowane wypieraniem są mało prawdopodobne.

Metabolizm

Brak dowodów na to, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt lub ludzi.

Wydalenie

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z krążenia w wyniku absorpcji przez kości (szacowanej na 40-50%), a pozostała część jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki. Niewchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest wydalana w postaci niezmienionej z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60 godzin. Jednak stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio po podaniu dożylnym lub doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50-60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyt przez kości.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Płeć

Dostępność biologiczna oraz farmakokinetyka kwasu ibandronowego są podobne u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Brak dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic w działaniu kwasu ibandronowego u rasy azjatyckiej i rasy kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ekspozycja na kwas ibandronowy u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek jest związana z klirensem kreatyniny (CL_{cr}). Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} > 30$ ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} \leq 30$ ml/min) otrzymujących doustnie 10 mg kwasu ibandronowego na dobę przez 21 dni obserwowano stężenia leku w osoczu 2-3 razy wyższe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowity klirens kwasu ibandronowego był zmniejszony do 44 ml/min u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67%, 77% i 50%. Jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki doustnej do tabletki 50 mg raz w tygodniu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydalenia przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne,

aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamiennego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podczas analiz wieloczynnikowych nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Ponieważ czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący zaburzenia czynności nerek).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie po dawkach przekraczających maksymalne dawki stosowane u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, wykazano, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie produktu.

Działanie mutagenne lub rakotwórcze

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dostarczyły dowodów na wpływ kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie obserwowano dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód ani działania teratogennego kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano produkt dożylnie lub doustnie. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Krospowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki - Opadry II white:

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełkach tekturowych zawierają:
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 i 210 tabletek

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w pudełkach tekturowych zawierają:
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 i 210 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gentian Generics Limited
5th Floor, Castle Chambers
43 Castle Street
Liverpool L2 9TL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17859

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 18.02.2011r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 18.02.2011r.