

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ikametin, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: zawiera 54 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego o podłużnym kształcie, obustronnie wypukłe, o długości 9 mm, oznakowane „I9BE” na jednej stronie oraz „50” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwas ibandronowy jest wskazany u pacjentów dorosłych do zapobiegania 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.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletką powlekana 50 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki produktu nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ($CL_{Cr} \geq 50$ ml/min oraz < 80 ml/min) modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min oraz < 50 ml/min) zaleca się stosowanie 1 tabletki powlekanej 50 mg co drugi dzień.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) zaleca się stosowanie 1 tabletki powlekanej 50 mg raz w tygodniu. Patrz schemat dawkowania powyżej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki produktu nie jest wymagane.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak jest danych.

Sposób podawania

Stosowanie doustne.

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

- Tabletki należy połykać w całości popijając pełną szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej).
- Po przyjęciu kwasu ibandronowego nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 60 minut.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń owrzodzenia jamy ustnej lub gardła.
- Zwykła woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt leczniczy Ikametin. Należy pamiętać, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia i z tego względu nie powinny być stosowane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego
- Hipokalcemia
- Nieprawidłowości w obrębie przełyku, prowadzące do opóźnienia jego opróżniania, taka jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

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.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

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 ostrożnie 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 i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do 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 rozwinie się dysfagia, biegunka, ból zmostkowy lub wystąpi zgaga czy też jej nasilenie.

Podczas, gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienie owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Stosowanie zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak i bisfosfonianów wiąże się z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego w przypadku jednoczesnego podawania tych leków należy zachować ostrożność.

Martwica żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego) u chorych z rakiem poddawanych leczeniu schematami z początkowym 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 chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy 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.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Zaburzenie czynności nerek

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.

Nietolerancja galaktozy

Produkt leczniczy Ikametin w postaci tabletek zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje pomiędzy produktem leczniczym a pokarmem

Produkty zawierające wapń i inne kationy wielowartościowe (takie jak glin, magnez, żelazo), jak również mleko i pożywienie, mogą interferować z wchłanianiem kwasu ibandronowego w postaci tabletek. Z tego powodu nie należy przyjmować wyżej wymienionych produktów, włącznie z pokarmem w czasie co najmniej 30 minut po doustnym przyjęciu produktu leczniczego.

Biodostępność kwasu ibandronowego w postaci tabletek, podanym w czasie 2 godzin po standardowym posiłku, ulegała zmniejszeniu o około 75%. Dlatego zaleca się przyjmowanie tabletek po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i powstrzymanie się od jedzenia przez co najmniej 30 minut po przyjęciu 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 (estrogenami).

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 H_2 lub z innymi lekami zwiększającymi pH soku żołądkowego, nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

W związku z właściwościami leku, nie jest prawdopodobne wystąpienie interakcji 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 P450 u ludzi i nie indukuje systemu cytochromów wątrobowych P450 u szczurów. Wiązanie przez białka osocza

jest niewielkie w zakresie terapeutycznych stężeń produktu i z tego względu jest mało prawdopodobne, aby kwas ibandronowy wypierał inne substancje czynne.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, ponieważ obie grupy substancji 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 i nie obserwowano występowania interakcji jawnych klinicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma 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 u ludzi nie jest znane, dlatego kwasu ibandronowego nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

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 dożylnym podaniu leku.

Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie laktacji.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów, wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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 podaniu kwasu ibandronowego w zalecanej dawce oraz z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 10), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

W tabeli 1 zestawiono działania niepożądane produktu leczniczego.

Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem występujące po doustnym podaniu kwasu ibandronowego

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokalcemia			
Zaburzenia układu nerwowego			Parestezje, zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka				Zapalenie oka ^{†**}	
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie przełyku, ból brzucha, dyspepsja, nudności	Krwawienia, owrzodzenia dwunastnicy, zapalenie żołądka, zaburzenia połykania, bóle brzucha, suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) [†]	Martwica kości szczęki ^{†**}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Azotemia (mocznica)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia	Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, ból		
Badania diagnostyczne			Podwyższone stężenie hormonów		

			przyczynić się do krwi		
--	--	--	---------------------------	--	--

** Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu leku do obrotu

Martwica zuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy zuchwy 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 zuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zapalenie oka

Zdarzenie takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego. Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak podrażnienie żołądka, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka albo owrzodzenie żołądka. W celu związania kwasu ibandronowego powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

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

W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, guzy lub wyciągi z guza. 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 kościotwórczym. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostnej choroby nowotworowej.

W badaniach klinicznych dotyczących 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 chorych na raka 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. Chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grup otrzymujących placebo (277 pacjentów) lub do grup otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 50 mg (287 pacjentów). Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tych badaniach był wskaźnik zachorowalności układu kostnego 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/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgow
- złamania kości innych niż kręgi.

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. Zbiorecze dane z tych badań wykazały znamienne korzyść ze stosowania kwasu ibandronowego w dawce 50 mg 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 38% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) 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 (pacjenci z rakiem 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 znamienne statystycznie poprawę w punktacji skali bólu kostnego 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 znamienne rzadziej w grupie chorych 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 chorych otrzymujących kwas ibandronowy w porównaniu do placebo. Zmniejszenie stężeń CTx w moczu było znamienne skorelowane z pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności SMPR (Kendal -tau-b ($p < 0,001$)).

Tabelaryczne zestawienie 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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego następuje szybko.

Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu osiągane były w ciągu od 0,5 do 2 godzin (mediana 1 godzina) u pacjentów na czczo, a bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 0,6%. Stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu, jeśli lek przyjmuje się razem z pożywieniem lub napojami (innymi niż czysta 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 lek 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 kwas ibandronowy w postaci tabletek podawany był 2 godziny po standardowym posiłku. Dlatego też zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (minimum 6 godzin) i aby powstrzymać się od przyjmowania posiłków przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki produktu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z krążenia w wyniku absorpcji przez kości (szacowanej na 40-50%), a pozostała część jest eliminowana w postaci nie zmienionej przez nerki. Niewchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest eliminowana w postaci nie zmienionej 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. Jednakże, 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 niski, o średnich wartościach 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 specjalnych populacjach pacjentów

Płeć

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

Rasa

Brak dowodów na istnienie klinicznie istotnych różnic w działaniu kwasu ibandronowego u rasy azjatyckiej i rasy kaukaskiej. Dostępne są jedynie nieliczne dane dotyczące pacjentów pochodzenia afrykańskiego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ekspozycja na kwas ibandronowy u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek jest związana z klirensem kreatyniny (CL_{Cr}). U osób z ciężką niewydolnością nerek (CL_{Cr} $\geq$ 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 (CL_{Cr} $\geq$ 80 ml/min). Całkowity klirens kwasu ibandronowego był zmniejszony do 44 ml/min u osób z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z 129 ml/min u osób z prawidłową funkcją nerek (CL_{Cr} $\geq$ 50 i $<$ 80 ml/min). Modyfikacja dawki nie jest potrzebna u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CL_{Cr} $\geq$ 30 i $<$ 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CL_{Cr} $<$ 30 ml/min) zalecana jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydzielania przez nerki i wychwyt do kości. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego

z białkami wynosi 87% w zakresie stężeń terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamiennego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

Pacjenci w podeszłym wieku

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Jako że czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu Ikametin u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów wykazano, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku.

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 na bezpośrednią toksyczność dla płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie lub doustnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów, z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 mg i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy leków (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 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 przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 30 tabletek.

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

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

17991

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

15.03.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.03.2012