

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Mylan, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Zawiera 171,78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe tabletki powlekane o kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, oznakowane "I-150" po jednej stronie i "G" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana 150 mg jeden raz w miesiącu. Najlepiej przyjmować tabletkę tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt leczniczy Ibandronic Acid Mylan należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na 1 godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub zażyciem jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego lub preparatu uzupełniającego (włączając wapń).

W przypadku, gdy nastąpi pominięcie dawki produktu leczniczego, pacjentów należy poinstruować, aby przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan następnego ranka po dniu, w którym sobie przypomnieli o pominiętej dawce, jeśli przyjęcie następnej dawki nie jest planowane w ciągu najbliższych 7 dni. Pacjenci powinni potem wrócić do przyjmowania produktu leczniczego jeden raz w miesiącu według ustalonego planu.

Jeśli następna zaplanowana dawka przypada na okres najbliższych 7 dni, pacjent powinien poczekać do tego dnia i przyjmować tabletki jeden raz w miesiącu według ustalonego planu.

Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch tabletek w ciągu jednego tygodnia.

Pacjenci powinni otrzymywać suplementy wapnia i (lub) witaminy D, jeśli ich zawartość w diecie nie jest wystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Optymalny czas leczenia osteoporozy bisfosfonianami nie został ustalony. Należy okresowo, indywidualnie dla każdego pacjenta dokonywać ponownej oceny konieczności stosowania kwasu ibandronowego na podstawie potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem, szczególnie po pięciu lub więcej latach stosowania.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dostosowywanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowywanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan u dzieci. Kwas ibandronowy nie był badany w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody (180-240 ml), w pozycji wyprostowanej siedzącej lub stojącej. Nie należy popijać wodą o wysokim stężeniu wapnia. W przypadku obaw dotyczących stężenia wapnia w wodzie z kranu zaleca się używać wodę butelkowaną o niskiej zawartości minerałów. Należy zwrócić uwagę na fakt, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia i z tego względu nie należy ich stosować.
- Po zażyciu produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Zwykła woda jest jedynym napojem, którym należy popijać z produktem Ibandronic Acid Mylan.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia
- 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym należy wyrównać niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również należy skutecznie leczyć. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Zaburzenia żołądka i jelit

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 powinien być stosowany 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 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 być wyczuleni na wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na możliwą reakcję dotyczącą przełyku, zaś pacjentom należy zalecić odstawienie produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan i zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów takich jak zaburzenia połykania, bóle podczas połykania, bóle zamostkowe oraz pojawienie się lub nasilająca się zgaga.

Mimo, że w kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka, to po wprowadzeniu do obrotu, podczas doustnego stosowania bisfosfonianów zgłaszano przypadki wrzodów dwunastnicy i żołądka, niektóre z nich o ciężkim przebiegu z powikłaniami.

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 kości szczęki, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem kości i szpiku kostnego) u chorych z rakiem, poddawanych leczeniu według schematów z pierwotnym zastosowaniem bisfosfonianów podawanych dożylnie. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy kości szczęki u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustnie bisfosfoniany.

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

W tej grupie pacjentów, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku pacjentów wymagających zabiegów dentystycznych brak jest danych sugerujących czy odstawienie bisfosfonianów zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte o kliniczną ocenę przeprowadzoną przez lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Martwica zewnętrznego przewodu słuchowego

Zgłaszano przypadki martwicy zewnętrznego przewodu słuchowego u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów leczonych długotrwale. Możliwe czynniki ryzyka martwicy zewnętrznego przewodu słuchowego obejmują stosowanie sterydów i chemioterapii i/lub lokalne czynniki ryzyka, takie jak zakażenia lub uraz. Możliwość rozwoju martwicy przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów stosujących bisfosfoniany, u których występują objawy ze strony ucha, w tym przewlekłe infekcje ucha.

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 leczonych bisfosfonianami pacjentów, 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.

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, kwas ibandronowy nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nietolerancja galaktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje produkt leczniczy - posiłki

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona podczas jednoczesnego spożywania posiłku. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie kwasu ibandronowego mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń, w tym mleko, i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo). Z tego względu przed przyjęciem kwasu ibandronowego pacjenci powinni być na czczo przez noc (bez jedzenia co najmniej 6 godzin) i powstrzymać się od spożywania pokarmów przez 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na główne wątrobowe izoenzymy P450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalaný jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie kwasu ibandronowego. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed przyjęciem i 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan nie należy przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

Ze względu na to, że zarówno kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jak i bisfosfoniany są związane z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.4).

Blokery receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej

Spośród ponad 1500 pacjentów zapisanych do badania BM 16549, porównującego comiesięczne i dobowe dawkowanie kwasu ibandronowego, odpowiednio 14% i 18% pacjentów przyjmowało leki blokujące receptor histaminergiczny H₂ lub inhibitory pompy protonowej. Wśród tych pacjentów częstość incydentów związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w dawce 150 mg jeden raz na miesiąc była podobna do tej u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w dawce 2,5 mg na dobę.

U zdrowych ochotników płci męskiej i kobiet po menopauzie stwierdzono, że dożylnie podanie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20%, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwasowości w żołądku. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach prawidłowej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan stosowanego z antagonistami receptora H₂ lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Ibandronic Acid Mylan należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

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.

Produktu leczniczego Ibandronic Acid Mylan 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. Produkt leczniczy Ibandronic Acid Mylan nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na ludzi. W badaniach dotyczących płodności przeprowadzanych na szczurach, kwas ibandronowy stosowany doustnie zmniejszał płodność. W badaniach na szczurach, kwas ibandronowy przy podawaniu dożylnym zmniejszał płodność przy stosowaniu wysokich dawek dobowych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych uważa się, że kwas ibandronowy nie wywiera niekorzystnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/ wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie galki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego został określony na podstawie kontrolowanych badań klinicznych i zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Najczęściej były zgłaszane działania niepożądane takie jak bóle stawów oraz objawy grypopodobne. Objawy te, związane zwykle z pierwszą dawką, miały charakter krótkotrwały, o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i zwykle ustępowały w trakcie kontynuacji stosowania, bez potrzeby wdrażania działań leczniczych (patrz punkt :”objawy grypopodobne”).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono pełen wykaz znanych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dziennej dawce 2,5 mg oceniono w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych kontrolowanych placebo; większość tych pacjentów pochodziło z 3-letniego badania klinicznego III fazy. (MF 4411).

W 2-letnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą, całkowite bezpieczeństwo stosowania kwasu ibandronowego w dawce 150 mg jeden raz na miesiąc i w dawce 2,5 mg na dobę było podobne. Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 22,7% i 25% podczas dawkowania kwasu ibandronowego 150 mg jeden raz na miesiąc, odpowiednio po roku i 2 latach stosowania. Większość przypadków nie prowadziła do zaprzestania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna / wstrząs *†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit*	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów	Zapalenie błony śluzowej dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka	Zespół Stevens-Johnsona †, rumień wielopostaciowy †, pęcherzowe zapalenie skóry †
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze mięśni, sztywność mięśni szkieletowych	Ból pleców	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej †	Martwica kości żuchwy*† Martwica zewnętrznego przewodu słuchowego (działanie niepożądane charakterystyczne dla klasy bisfosfonatów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *	Zmęczenie		

* Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z historią choroby żołądkowo – jelitowej w wywiadzie, z uwzględnieniem pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie wystąpiło krwawienie lub którzy nie byli hospitalizowani w ostatnim czasie oraz pacjenci z objawami niestrawności lub refluksu leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka układu pokarmowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc w porównaniu do schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Objawy grypopodobne

Do objawów grypopodobnych zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu lub bóle kości.

Martwica żuchwy

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

Zapalenie oka

Zdarzenia 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.

Reakcja anafilaktyczna / wstrząs

U pacjentów, u których stosowano kwas ibandronowy obserwowano przypadki reakcji anafilaktycznej / wstrząsu, w tym śmiertelne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego.

Jednak na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, można oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci produktu może spowodować działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania kwasu ibandronowego należy podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, a 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: M05B A06

Mechanizm działania:

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot, które działają wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań dzięki redukcji obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Działanie farmakodynamiczne:

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywołanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano produktu leczniczego.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie produktu zarówno codziennie jak i metodą przerywaną (z przedłużonymi przerwami pomiędzy dawkami) u szczurów, psów i małp wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność podawania produktu zarówno codziennie oraz w sposób przerywany w odstępach 9-10-tygodniowych została potwierdzona w badaniu klinicznym (MF 4411), które wykazało skuteczność kwasu ibandronowego w zapobieganiu złamaniom.

W modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania z moczem biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksypyridynolina i N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki produktu po 150 mg w odstępach 28 dniowych, zmniejszenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano już po 24 godzinach od podania (średnie zmniejszenie 28 %), przy średnim maksymalnym zmniejszeniu stężenia (69 %) stwierdzanym 6 dni później. Po zażyciu trzeciej i czwartej dawki, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia CTX po 6 dniach wynosiło 74 % i uległo zmniejszeniu do średniej wartości 56 % odnotowanej 28 dni po czwartej dawce. Po zaprzestaniu dalszego podawania produktu następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

Skuteczność kliniczna

Należy uwzględnić niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w wywiadzie, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Kwas ibandronowy 150 mg jeden raz w miesiącu

Gęstość mineralna kości (BMD)

W dwuletnim, wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM 16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2,5 SD w badaniu BMD kręgosłupa w odcinku lędźwiowym) kwas ibandronowy w dawce 150 mg, przyjmowany raz na miesiąc okazał się co najmniej równie skuteczny jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę

pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania) w badaniu BM 16549.

	Dane z 1 roku z badania BM 16549		Dane z dwóch lat z badania BM 16549	
Średnia względna zmiana stosunku do wartości wyjściowej % [95 % CI]	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 318)	Kwas ibandronowy 150mg jeden raz na miesiąc (N = 320)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 294)	Kwas ibandronowy 150 mg jeden raz na miesiąc (N = 291)
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD szyjki kości udowej	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD krętarza	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Co więcej, w analizie prospektywnej po roku ($p = 0,002$) oraz po dwóch latach ($p < 0,001$) wykazano przewagę kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką 2,5 mg raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3 % pacjentów ($p = 0,005$) otrzymujących 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapię), w porównaniu z 84 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach 93,5 % ($p = 0,004$) oraz 86,4 % spośród pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym stawie biodrowym u 90 % ($p < 0,001$) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę stwierdzono wartość BMD w całym stawie biodrowym wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia.

Po przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego jak i BMD w całym stawie biodrowym, 83,9 % ($p < 0,001$) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1 % ($p < 0,001$) oraz 70,5 % pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę spełniło ten warunek.

Biochemiczne markery obrotu kostnego

Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -76 % dla dawki kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc oraz -67 % dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach średnia względna zmiana wynosiła -68 % oraz -62 %, odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Po roku u 83,5 % pacjentów ($p = 0,006$) otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę potwierdzono reakcję na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie ≥ 50 % od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7 % ($p = 0,002$) oraz 65,6 % pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę zareagowało na leczenie.

W oparciu o wyniki badania BM 16549 można przypuszczać, że kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczny w prewencji występowania złamań jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę

W trzyletnim, pilotażowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i w nowym schemacie dawkowania - 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przerwa między podaniem produktu a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55 do 80 lat, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowego w co najmniej jednym kręgu [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (*T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 pacjentów. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p = 0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p = 0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p = 0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania. Nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % ($p = 0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%; 95 % CI)

	Placebo (N = 974)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzane morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)

BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (*T-score*) wynosił mniej niż -2,5. Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka obserwowanym w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%; 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (*T-score*) mniejszym niż -2,5

	Placebo (N = 587)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF 4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce dobowej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej *T-score* < -3,0), gdzie zaobserwowano zmniejszenie ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie dawki 2,5 mg raz na dobę spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym stawie biodrowym i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie wartości do tych sprzed menopauzy, z osiągnięciem maksimum inhibicji w okresie 3-6 miesięcy.

Wcześniej, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie wartości biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia odnośnie zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

Badania histologiczne preparatów z biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2)

Nie przeprowadzono badań kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży, dlatego brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w surowicy.

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie, a stężenie w osoczu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki, jeśli nie przekracza ona 50 mg podanych doustnie; powyżej tej dawki wzrost stężenia jest większy niż proporcjonalny w stosunku do dawki. Największe zaobserwowane stężenie leku w surowicy osiągnięto w czasie od 0,5 do 2 godzin (mediana – 1 godzina) po podaniu na czczo; całkowita biodostępność wynosiła około 0,6 %. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy produkt podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż zwykła woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to biodostępność zmniejszona jest o około 90 % w porównaniu z przyjęciem produktu na czczo. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności leku. Zarówno biodostępność jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki, który dociera do tkanki kostnej, szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* w stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko interakcji z innymi lekami z powodu wypierania jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalenie

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie), a pozostała część jest w stanie niezmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmienionym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czułości testu, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu spadają szybko osiągając 10 % wartości szczytowych w przeciągu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i 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) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica

między pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Droga wydalania wydaje się nie obejmować znanych kwasowych i zasadowych systemów biorących udział w wydalaniu innych substancji czynnych. Ponadto, kwas ibandronowy nie hamuje głównych ludzkich wątrobowych izoenzymów P450 i nie indukuje systemu wątrobowego cytochromu P-450 u szczurów.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Biodostępność i farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów na istnienie jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny.

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono zaburzenie czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 – 3-krotnie większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek, a całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszył się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia się tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych pacjentów farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, produkt nie powinien być więc stosowany w takich sytuacjach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, ale jest usuwany w wyniku wydzielania przez nerki oraz wychwyt do kości. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący zaburzeń czynności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2)

Brak danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego w tej grupie wiekowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne np. cechy uszkodzenia nerek obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

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

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenego. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F₁ szczurów po stosowaniu dawek ekstrapolowanych co najmniej 35-krotnie większych niż u ludzi. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach na szczurach, dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne do tych obserwowanych w całej klasie bisfosfonianów. W badaniach dotyczących reprodukcji, prowadzonych na szczurach po podaniu doustnym, wpływ na płodność manifestował się we wzroście ilości utraconych ciąży przed implantacją, przy stosowaniu dawki 1 mg/kg/dobę lub wyższych. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 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 produktów leczniczych (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy).

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry White 20G18312:

Hydroksypropyloceluloza

Makrogol 3350

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz:

Szelak – 45 %

Żelaza tlenek czarny

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium z 1 lub 3 tabletkami powlekany, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Usuwanie leków do środowiska powinno być ograniczone do minimum.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

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

17026

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

Data pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 10/08/2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31/08/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2016