

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Osagrand, 150 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci sodu ibandronianu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 271 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 14,1 x 7,0 mm.

### 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 raz na miesiąc. Tabletki powinna być przyjmowana tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt leczniczy Osagrand 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 jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub innym suplementem (włączając wapń).

W przypadku pominięcia dawki, pacjentów należy poinstruować, żeby przyjęli jedną tabletkę produktu leczniczego Osagrand, 150 mg, następnego dnia rano po dniu, w którym pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce, jeśli do następnej zaplanowanej dawki zgodnie ze schematem zostało więcej niż 7 dni. Następnie pacjent powinien wrócić do przyjmowania produktu leczniczego raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjent powinien poczekać do tej najbliższej dawki i kontynuować przyjmowanie jednej tabletki raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem.

Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch tabletek w tym samym tygodniu.

Pacjenci powinni otrzymywać suplementy wapnia i (lub) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne

ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Osagrand, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia 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 punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dostosowywanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania kwasu ibandronowego u dzieci w wieku poniżej 18 lat i dlatego nie badano kwasu ibandronowego w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania doustnego.

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Nie należy używać wody o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu występuje wysokie stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę butelkowaną o niskiej zawartości soli mineralnych.
- Po przyjęciu produktu leczniczego Osagrand nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Zwyczajna woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt leczniczy Osagrand.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i gardła.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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 koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Należy również skutecznie leczyć inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

##### Zaburzenia (podrażnienie) żołądkowo-jelitowe

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwego działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, należy zachować ostrożność stosując kwas ibandronowy 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 doustnie bisfosfoniany 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 przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące świadczyć o możliwości reakcji ze strony przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie kwasu ibandronowego i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się u nich dysfagia, odynofagia, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga lub jej nasilenie.

W kontrolnych badaniach klinicznych nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, jednak po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, w niektórych przypadkach ciężkie i z powikłaniami. Stosowanie zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak i bisfosfonianów wiąże się z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

#### Martwica kości szczęki i żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Osagrand w leczeniu osteoporozy raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z jednocześnie występującymi czynnikami ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem Osagrand zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej,
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu,
- jednocześnie stosowane: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi,
- nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub nieogojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Osagrand. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Osagrand.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub

chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Osagrand, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów odnotowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie 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.

#### Zaburzenia 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 5.2).

#### Nietolerancja galaktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje produkt leczniczy - pokarm

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie kwasu ibandronowego mogą wpływać 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 (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymać się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalanany jest wyłącznie przez nerki i nie ulega żadnej biotransformacji.

#### Suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy

Suplementy wapnia, 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 i 1 godziny po przyjęciu kwasu ibandronowego nie należy przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

#### Kwas acetylosalicylowy i produkty lecznicze z grupy NLPZ

Ponieważ kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i bisfosfoniany mogą podrażniać przewód pokarmowy, należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Antagoniści receptora H<sub>2</sub> lub inhibitory pompy protonowej

W grupie ponad 1500 pacjentów włączonych do badania BM 16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14% i 18% pacjentów przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub> lub inhibitorów pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych pacjentów częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w dawce 150 mg raz na miesiąc jak i u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w dawce 2,5 mg raz na dobę.

W grupach 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 kwaśności soku żołądkowego. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach prawidłowej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego stosowanego z antagonistami receptora H<sub>2</sub> lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Osagrand przeznaczony jest dla kobiet w okresie postmenopauzalnym i nie może być przyjmowany przez kobiety w wieku rozrodczym.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w okresie ciąży. Badania na szczurach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka ludzkiego. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu produktu leczniczego. Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

### 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 stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, przypuszcza się, że kwas ibandronowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze zgłoszone działania niepożądane to reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i żuchwy oraz zapalenie oka, (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zazwyczaj trwają krótko, są o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i zazwyczaj ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (patrz podpunkt „Choroba grypopodobna”).

##### Zestawienie działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W Tabeli 1 przedstawiono przegląd działań niepożądanych

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych kontrolowanych placebo, z czego znaczną większość stanowili pacjenci biorący w udział w pilotażowym trzyletnim badaniu dotyczącym złamań (MF 4411).

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego 2,5 mg na dobę był podobny. Ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc, wynosił 22,7% i 25,0%, odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków działań niepożądanych nie prowadziła do przerwania leczenia.

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

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie, które otrzymywały kwas ibandronowy w dawce 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę w badaniach III fazy BM 16549 i MF 4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Zaostrzenie astmy
	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny*†
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Rzadko	Zapalenie oka* †
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-jelitowy, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej dwunastnicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona †, rumień wielopostaciowy †, pęcherzowe zapalenie skóry †
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa
	Niezbyt często	Ból pleców
	Rzadko	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej †
	Bardzo rzadko	Martwica kości szczęki i żuchwy* †, martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) †
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Choroba grypopodobna*
	Niezbyt często	Zmęczenie

\* Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie włączając pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i 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 ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

##### Choroba grypopodobna

Do choroby grypopodobnej zaliczano zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy, takie jak: ból mięśni, ból stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu lub bóle kostne.

##### Martwica kości szczęki i żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości,

takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

#### 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 anafilaktyczny

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

#### 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 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak dostępnych informacji na temat specyficznego leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego. Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, można oczekiwać, że doustne przedawkowanie może spowodować działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak: zaburzenia żołądkowe, dyspepsja, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie błony śluzowej żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania kwasu ibandronowego należy podać mleko lub produkty 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 chorobach układu kostnego, bisfosfoniany. kod ATC: M05B A06.

#### Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; produkt leczniczy działa 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 stopniowy przyrost masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki redukcji zwiększonego obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

#### Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. *In vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja

kości, co prowadzi do zwiększenia prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano produktu leczniczego.

Doświadczenia na modelach zwierzęcych potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie znaleziono żadnych dowodów wskazujących na upośledzenie mineralizacji, nawet po zastosowaniu dawek 5000 razy większych niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi dawkami) długotrwałe podawanie produktu leczniczego szczurom, psom i małpom wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi, skuteczność kwasu ibandronowego podawanego, w schemacie dawkowania zarówno codzienne, jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania produktu leczniczego trwającym 9-10 tygodni została potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego [takich jak: deoksypyridynolina, 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 leku po 150 mg w odstępach 28 dniowych, obniżenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano już po 24 godzinach po podaniu produktu leczniczego (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 leczniczego następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

#### Skuteczność kliniczna

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

#### Kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc

*Gęstość mineralna kości (BMD, ang. Bone Mineral Density)*

W dwuletnim, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą [z wyjściową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2.5 SD (odchylenie standardowe)] wykazano, że kwas ibandronowy w dawce 150 mg przyjmowany raz na miesiąc jest co najmniej równie skuteczny, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Wykazano to zarówno w analizie pierwotnej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD w stosunku do wartości wyjściowej dotycząca kręgosłupa lędźwiowego, całego stawu biodrowego, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (pierwotna analiza) i po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania ang. *Per-protocol Population*) w badaniu BM 16549.

Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95% CI]	Dane po jednym roku w badaniu BM 16549		Dane po dwóch latach w badaniu BM 16549	
	Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (N=320)	Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	Kwas ibandronowy 150 mg 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 stawie biodrowym	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 prospektywnie zaplanowanej analizie udowodniono przewagę kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc nad kwasem ibandronowym w dawce 2,5 mg na dobę pod względem zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego po jednym roku ( $p < 0,001$ ) i po dwóch latach ( $p < 0,001$ ).

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 leczenie), w porównaniu z 84,0% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę. Po dwóch latach, 93,5% ( $p = 0,004$ ) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz 86,4% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę zareagowało na leczenie.

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 na dobę stwierdzono wartość BMD w całym stawie biodrowym wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4% ( $p < 0,001$ ) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę uzyskano wartość BMD w całym stawie biodrowym większą lub równą wartości wyjściowej.

Przy 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 lub 2,5 mg na dobę zareagowało na leczenie po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1% ( $p < 0,001$ ) oraz 70,5% pacjentów spełniło ten warunek w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg na dobę.

#### *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 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc oraz -67% dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg 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 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 na dobę potwierdzono

reakcję na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie  $\geq 50\%$  od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7% ( $p = 0,002$ ) oraz 65,6% pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 oczekuje się, że kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczny w zapobieganiu złamaniom jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę.

#### *Kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę*

W początkowym, trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym złamań (MF4411), wykazano istotnie statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (Tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg na dobę i nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przeznaczając przerwy między podaniem dawki 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 kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od 2 do 5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszyscy pacjenci otrzymywali 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 na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania ten schemat leczenia zmniejszał 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 (MF 4411) dotyczącego złamań (% , 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 Jawne klinicznie złamanie 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 stawie biodrowym w 3. roku	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy pacjentów, u których początkowy wynik BMD T-score wynosił mniej niż  $-2,5$ . Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było porównywalne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania (MF 4411) dotyczącego złamań (%; 95% CI) u pacjentów z początkowym wynikiem BMD T-score w odcinku lędźwiowym 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 Jawne klinicznie złamanie 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 stawie biodrowym w 3. roku	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score  $<-3,0$ ), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie dawki 2,5 mg 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.

Biochemiczne markery obrotu kostnego (takie jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazały oczekiwane zmniejszenie do wartości sprzed menopauzy i osiągnęły maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy.

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

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

Badania histologiczne preparatów uzyskanych 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 punkty 4.2 i 5.2)

Kwas ibandronowy nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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 osoczu.

### Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie produktu leczniczego 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 stężenie produktu leczniczego 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 leczniczy przyjmowany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem produktu leczniczego na czczo, biodostępność zmniejszona jest o około 90%. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na czczo, na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności produktu leczniczego. 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. U ludzi, pozorna, końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50%. Wiązanie z białkami osocza wynosi 85-87% (ocena na podstawie badań *in vitro* w stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi z powodu wypierania jest małe.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10-72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki, czułości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Początkowe stężenia w osoczu szybko się zmniejszają, osiągają 10% wartości szczytowych w ciągu 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 pomiędzy pozornym klirensem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem kwasu ibandronowego w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu 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 jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami 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 zaburzenia czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, jego stężenie w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego, klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmniejszał się odpowiednio o 67%, 77% i 50%, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji produktu leczniczego związanej ze zwiększeniem ekspozycji na produkt leczniczy. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych pacjentów, farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest nieznana, z tego względu kwas ibandronowy nie powinien być stosowany.

### *Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)*

Brak danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji kwasu ibandronowego, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### *Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)*

W analizach wieloczynnikowych wiek nie okazał się niezależnym czynnikiem każdego z badanych 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 punkty 4.2 i 5.1)*

Brak danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego w tych grupach wiekowych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

### Działanie mutagenne i (lub) rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogennego. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F<sub>1</sub> szczurów po zastosowaniu dawek co najmniej 35-krotnie większych niż stosowane u ludzi. 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 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 rozród były takie, jak obserwowane w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zarodków, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmierności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Ludipress (laktaza, powidon K-30, krospowidon typ A)

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Opadry II 85F18422 White:

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek

Talk

Alkohol poliwinylowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 3 lub 6 tabletek powlekanych.

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.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 Dolní Měcholupy, Republika Czeska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

19560

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 grudnia 2011 r.  
Data przedłużenia pozwolenia: 15 listopada 2017

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2017