

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Synthon, tabletki powlekane, 150 mg

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: Zawiera 163 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, 14 mm długości i napisem „I9BE” z jednej strony, a z drugiej strony „150”.

## 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.

Preparat Ibandronic acid Synthon należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub preparatem uzupełniającym (włączając preparaty wapnia).

W przypadku pominięcia dawki, pacjenci powinni być poinstruowani, żeby przyjąć jedną tabletkę leku Ibandronic acid Synthon 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 pacjenci powinni wrócić do przyjmowania leku raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjenci powinni 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 suplementację wapnia i (lub) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia osteoporozy bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leku Ibandronic acid Synthron, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat stosowania.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Chorzy z niewydolnością nerek*

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Ibandronic acid Synthron u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

##### *Chorzy z niewydolnością wątroby*

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

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Populacja pediatryczna*

Brak wskazań do stosowania u dzieci i nie badano leku Ibandronic acid Synthron w populacji pediatrycznej.

#### Sposób podawania:

Lek do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Po przyjęciu leku Ibandronic acid Synthron nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.

Zwykła woda jest jedynym napojem, którym należy popić preparat Ibandronic acid Synthron. Należy pamiętać, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia i z tego względu nie powinny być stosowane. Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń jamy ustnej i gardła.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Hipokalcemia*

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Ibandronic acid Synthron należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone. U wszystkich chorych ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

### *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Ibandronic acid Synthron 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 leku 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 dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Ibandronic acid Synthron i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga czy też jej nasilenie.

Podczas gdy w kontrolowanych badaniach klinicznych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów; niektóre epizody były ciężkie i przebiegały z powikłaniami.

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

### *Martwica żuchwy*

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

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

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

### *Nietypowe złamania kości udowej*

Zgłaszano	przypadki	niezwykłych	złamań
podkrętarzowych	i	kości	u
stosujących	trzonu	głównie	osób
	bisfosfoniany,	u	pacjentów

długotrwałe leczone 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 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, dla tego 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.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Ibandronic acid Synthron u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

#### *Nietolerancja galaktozy*

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**

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie leku mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo), w tym mleko. Z tego względu przed przyjęciem preparatu Ibandronic acid Synthron 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).

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 preparatu Ibandronic acid Synthron. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed i 1 godziny po przyjęciu preparatu Ibandronic acid Synthron nie powinno się przyjmować

żadnych doustnych produktów leczniczych.

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. Ponadto, wiązanie przez białka osocza (określone *in vitro* przy terapeutycznych stężeniach leku) wynosi 85 % - 87 % i dlatego istnieje niewielka możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas ibandronowy wydalanany jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji. Wydaje się, że droga wydalania leku nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych.

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących jednocześnie aspirynę lub leki z grupy NLPZ była podobna u chorych przyjmujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę i 150 mg raz na miesiąc po roku i po dwóch latach.

W grupie ponad 1500 chorych włączonych do badania BM 16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14 % i 18 % chorych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub> lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych chorych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u chorych leczonych lekiem Ibandronic acid Synthron 150 mg raz na miesiąc jak i u chorych leczonych kwasem ibandronowym 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 produktu Ibandronic acid Synthron stosowanego z antagonistami receptora H<sub>2</sub> lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

Badania dotyczące interakcji farmakokinetycznych u kobiet po menopauzie wykazały brak potencjalnych interakcji z tamoksifenem lub hormonalną terapią zastępczą (estrogenami).

Nie obserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania melfalanu/prednizolonu u chorych ze szpiczakiem mnogim.

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

##### **Ciąża**

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Preparat Ibandronic acid Synthron nie powinien być stosowany w czasie ciąży.

##### **Karmienie piersią**

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

Preparat Ibandronic acid Synthron nie powinien być stosowany w okresie laktacji..

## Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego podawanego w dawce 2,5 mg na dobę oceniano u 1251 pacjentów leczonych w czterech badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo; z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący w udział w podstawowym 3-letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF 4411). Ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego podawanego w dawce 2,5 mg na dobę we wszystkich tych badaniach był podobny do profilu bezpieczeństwa placebo.

W trwającym dwa lata badaniu z udziałem kobiet w okresie postmenopauzalnym cierpiących na osteoporozę (BM 16549) ogólne bezpieczeństwo kwasu ibandronowego podawanego w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz kwasu ibandronowego podawanego w dawce 2,5 mg na dobę było podobne. Ogólny odsetek pacjentów, u których w ciągu jednego roku i dwóch lat wystąpiła reakcja niepożądana wyniósł odpowiednio 22,7% i 25,0% dla kwasu ibandronowego podawanego w dawce 150 mg raz na miesiąc. Większość reakcji niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. W większości przypadków nie doprowadziło to do przerwania leczenia.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból stawów.

Zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy jako przyczynowo związane z przyjmowaniem produktu Ibandronic acid Synthron zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ). 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 lek Ibandronic acid Synthron 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz stwierdzone w okresie porejestracyjnym.**

**Tabela 1. Działania niepożądane przy doustnym stosowaniu kwasu ibandronowego**

<b>Grupa układowo-narządowa</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia oka			Stany zapalne w obrębie gałki ocznej†**	
Zaburzenia żołądka i jelit*	Zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, choroba refluksowa, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności	Zapalenie przełyku, w tym owrzodzenia lub zwężenia przełyku i dysfagia, wymioty, wzdęcia	Zapalenie dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczyń i naczyń, obrzęk twarzy, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, bolesne kurcze mięśni, sztywność w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego	Ból pleców	Nietypowe złamanie kości udowej podkątarszowe lub trzonu† (działanie niepożądane charakterystyczne dla wszystkich bisfosfonianów)	Martwica kości zuchwy *†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół grypopodobny*	Zmęczenie		

\* Dodatkowe informacje – patrz poniżej.

† Działanie niepożądane stwierdzone w okresie rejestracyjnym.

#### Zdarzenia niepożądane dotyczące żołądka i jelit

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie z uwzględnieniem 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 układu żołądkowo-jelitowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

#### Zespół grypopodobny

Przemijające objawy grypopodobne były zgłaszane u pacjentów stosujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc, typowo związane z pierwszą dawką. Objawy takie przeważnie miały krótki okres trwania i nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowały w czasie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania zaradczych środków medycznych. Objawy grypopodobne obejmowały zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub takie objawy, jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu lub bóle kości.

#### Martwica kości 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 i szpiku kostnego włącznie). Choroba nowotworowa, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, zła 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.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania preparatu Ibandronic acid Synthron. Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania preparatu Ibandronic acid Synthron powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### *Mechanizm działania*



Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek 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 wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu 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 wywoływanej 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 leku. 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 leku u szczurów, psów i małą zarówno codziennie, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania leku) 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 przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codziennie jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania leku trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym 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 deoksyperydynolina, 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 od podania leku (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 leku następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

#### *Skuteczność kliniczna*

Należy wziąć pod uwagę 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 zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

#### Ibandronic acid Synthron 150 mg raz na miesiąc

#### Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density – BMD)

W dwuletnim wielośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po

menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2.5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), Ibandronic acid Synthron w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazała się co najmniej równie skuteczna, 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, w całym polu szyjki kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania ang. Per-protocol Population) w badaniu BM 16549.**

	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Ibandronic acid Synthron 150 mg raz na miesiąc (N=320)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	Ibandronic acid Synthron 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 polu szyjki kości udowej (ang. <i>total hip</i> )	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 preparatu Ibandronic acid Synthron w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką 2,5 mg kwasu ibandronowego raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3 % pacjentów ( $p=0,005$ ) otrzymujących 150 mg leku Ibandronic acid Synthron raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapię), w porównaniu z 84,0 % 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 odpowiednio lek Ibandronic acid Synthron 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym polu szyjki kości udowej (ang. total hip), u 90 % ( $p<0,001$ ) pacjentów otrzymujących lek Ibandronic acid Synthron 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 polu szyjki kości udowej (ang. total hip) wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4 % ( $p<0,001$ ) pacjentów otrzymujących preparat Ibandronic acid Synthron w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę uzyskano wartość BMD w całym polu szyjki kości udowej (ang. total hip) wyższą lub równą wartości wyjściowej.

Przy przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym polu szyjki kości udowej (ang. total hip), 83,9 % ( $p < 0,001$ ) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących lek Ibandronic acid Synthron w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię 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 raz 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 leku Ibandronic acid Synthron 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 lek Ibandronic acid Synthron 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  $\geq 50$  % 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 raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że Ibandronic acid Synthron w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczna w prewencji występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

#### Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepa próbą, kontrolowanym placebo (MF4411), 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 nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowo-krzyżowego w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (ang. 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 chorych. 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 MF4411 (% , 95 % CI)**

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone 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 polu szyjki kości udowej (ang. total hip) 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 (ang. BMD T-score) wynosił mniej niż -2,5. Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

**Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. BMD T-score) mniejszym niż -2,5**

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz 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 polu szyjki kości udowej (ang. total hip) w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak ibandronian 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 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 polu szyjki kości udowej (ang. total hip) i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszenie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem 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 biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

#### *Populacja pediatryczna*

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 surowicy.

#### *Wchłanianie*

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie leku 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 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 lek podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż zwykła woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest do 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 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 do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co

najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, 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 przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, 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), zaś pozostała część jest w stanie nie zmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie nie zmienionym 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 próbki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiągają 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 pomiędzy pozornym klirensem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

#### 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.

##### *Chorzy z niewydolnością nerek*

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensem kreatyniny.

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością 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 niewydolność 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, zaś 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 tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na

lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Ibandronic acid Synthron u chorych z ciężką niewydolnością 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 chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być więc stosowany.

#### *Chorzy z niewydolnością wątroby*

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytwowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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 niewydolności nerek).

#### *Populacja pediatryczna*

Brak danych, dotyczących stosowania preparatu Ibandronic acid Synthron 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 /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 F1 szczurów po stosowaniu dawek co najmniej 35-krotnie większych, niż 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 reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Krospowidon (E1202)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Sodu stearylofumaran

#### Otoczka tabletki

Alcohol poliwinylowy  
Makrogol /PEG 3350  
Talk (E553b)  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lat (Blistry OPA/Al/PVC/Al)

3 lat (Blistry PVC/PVDC/Al)

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku 1, 3, 7, 10 or 14 tablets.

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku 1, 3, 7, 10 or 14 tablets.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austria



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

21835

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

04/2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY**