

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Sandoz, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (*Acidum ibandronicum*) w postaci 2,25 mg sodu ibandronianu jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ibandronic acid Sandoz jest wskazany w:

- zapobieganiu zdarzeniom kostnym (patologiczne złamania, powikłania kostne wymagające radioterapii lub leczenia chirurgicznego) u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości;
- leczeniu hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową z przerzutami lub bez przerzutów.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Ibandronic acid Sandoz powinien rozpocząć wyłącznie lekarz z doświadczeniem w leczeniu raka.

##### Dawkowanie

##### Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości

Zalecana dawka w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości wynosi 6 mg podawanych dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawkę tę należy podawać w infuzji trwającej co najmniej 15 minut. W celu przygotowania infuzji zawartość ampulki (ampulek) należy dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodowego lub do 100 ml 5% roztworu glukozy.

Krótszy czas infuzji (tzn. 15 min) należy stosować tylko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych, które określałyby stosowanie krótszego czasu infuzji u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 50 ml/min. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien sprawdzić informacje dotyczące dawki i sposobu podania w tej grupie pacjentów w punkcie *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* (patrz punkt 4.2).

##### Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ibandronic acid Sandoz pacjenta należy odpowiednio nawodnić 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodowego. Należy uwzględnić zarówno nasilenie hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. Na ogół u pacjentów z osteolitycznymi przerzutami do kości konieczne jest stosowanie mniejszych dawek niż u pacjentów z humoralną postacią hiperkalcemii. U większości pacjentów z ciężką hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie

albuminy\*  $\geq 3$  mmol/l lub  $\geq 12$  mg/dl) wystarczająca dawka pojedyncza wynosi 4 mg. U pacjentów z umiarkowaną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy  $< 3$  mmol/l lub  $< 12$  mg/dl) dawka skuteczna wynosi 2 mg. Największą dawką stosowaną w badaniach klinicznych było 6 mg, lecz dawka ta nie zwiększa skuteczności leczenia.

\* Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy oblicza się następująco:

stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy (mmol/l) =  
stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) – [0,02 x stężenie albuminy (g/l)] + 0,8

**lub**

stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy (mmol/l) =  
stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) + 0,8 x [4 - stężenie albuminy (g/l)]

W celu zmiany jednostek, w jakich wyrażone jest stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albuminy, z mmol/l na mg/dl, wynik należy pomnożyć przez 4.

W większości przypadków zwiększone stężenie wapnia w surowicy może się zmniejszyć w ciągu 7 dni do stężenia w zakresie wartości prawidłowych. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albuminy do wartości powyżej 3 mmol/l) wynosiła 18 lub 19 dni po podaniu dawek 2 mg i 4 mg. Po podaniu dawki 6 mg mediana czasu do nawrotu wynosiła 26 dni.

Ograniczona liczba pacjentów (50 osób) otrzymała drugą infuzję z powodu hiperkalcemii. W przypadku nawracającej hiperkalcemii lub niedostatecznej skuteczności leczenia można rozważyć ponowne leczenie.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{kr} \geq 50$  ml/min i  $< 80$  ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek umiarkowanymi ( $CL_{kr} \geq 30$  ml/min i  $< 50$  ml/min) lub ciężkimi ( $CL_{kr} < 30$  ml/min), otrzymujących produkt leczniczy w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości, należy przestrzegać następujących zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka / Czas infuzji <sup>1</sup>	Objętość infuzji <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{kr} < 80$	6 mg / 15 minut	100 ml
$\geq 30$ $CL_{kr} < 50$	4 mg / 1 godzina	500 ml
$< 30$	2 mg / 1 godzina	500 ml

<sup>1</sup> Podanie co 3 do 4 tygodni

<sup>2</sup> 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

Nie badano stosowania 15-minutowej infuzji u pacjentów z rakiem, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min.

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Tylko do jednorazowego użycia. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, niezawierający cząstek.

Produkt Ibandronic acid Sandoz należy podawać w infuzji dożylniej. W tym celu zawartość ampulek należy dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu (lub 500 ml 5% roztworu glukozy) i podawać w infuzji przez 2 godziny.

Ponieważ niezamierzone dotętnicze podanie produktu (co kategorycznie nie jest zalecane), jak również podanie poza żyłę, może powodować uszkodzenia tkanek, zawsze należy upewnić się, że produkt Ibandronic acid Sandoz jest podawany dożylnie.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.
- Hipokalcemia.

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

##### *Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego*

Przed rozpoczęciem leczenia przerzutów nowotworowych do kości kwasem ibandronowym należy skutecznie wyrównać hipokalcemię i inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego.

Istotne dla wszystkich pacjentów jest przyjmowanie dostatecznej ilości wapnia i witaminy D. Jeśli podaż w pożywieniu nie jest wystarczająca, pacjenci powinni otrzymywać suplementy wapnia i (lub) witaminy D.

##### *Reakcja anafilaktyczna/wstrząs*

U pacjentów otrzymujących dożylnie kwas ibandronowy odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne.

Jeśli kwas ibandronowy podawany jest w postaci wstrzykiwań dożylnych, powinny być łatwo dostępne odpowiednie wsparcie medyczne i urządzenia monitorujące czynności życiowe pacjenta. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości/ reakcji alergicznych, należy niezwłocznie przerwać podawanie kwasu ibandronowego i rozpocząć odpowiednie leczenie.

##### *Martwica kości żuchwy*

U pacjentów z rakiem, u których schematy leczenia obejmowały bisfosfoniany podawane głównie drogą dożylną, opisywano występowanie martwicy kości żuchwy, na ogół związanej z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku). U wielu z tych pacjentów stosowano również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości żuchwy opisywano również u pacjentów z osteoporozą, którzy otrzymywali bisfosfoniany doustnie.

U pacjentów z występującymi jednocześnie czynnikami ryzyka (takimi jak rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego, uwzględniającego zasady prawidłowej profilaktyki stomatologicznej.

Jeśli to możliwe, w trakcie leczenia należy unikać u tych pacjentów inwazyjnego leczenia stomatologicznego. U pacjentów, u których stwierdzono martwicę kości żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć przebieg choroby. Brak dostępnych badań, które wskazywałyby, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami w razie konieczności wykonania zabiegu stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości żuchwy. Lekarz powinien ustalić indywidualny plan leczenia każdego pacjenta w oparciu o ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka terapii.

### *Nietypowe złamania kości udowej*

Opisywano występowanie nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej podczas leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwale z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą wystąpić w każdym miejscu wzdłuż całego trzonu kości udowej, od bezpośrednio poniżej krętarza mniejszego kości udowej do okolicy nadkłykciowej. Złamania takie występują w wyniku nieznacznego urazu lub nawet bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub okolicy pachwinowej, często związany z cechami obrazowymi złamania zmęczeniowego, na tygodnie lub miesiące przed stwierdzeniem pełnego złamania kości udowej. Opisane złamania są często obustronne, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami z utrzymującym się złamaniem trzonu kości udowej należy kontrolować stan kości przeciwstronnej. Opisywano również słabe gojenie się takich złamań. Jeśli podejrzewane jest nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia bisfosfonianem na czas oceny stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka dla danego przypadku.

Pacjentom otrzymującym bisfosfonian należy zalecić zgłaszanie każdego przypadku bólu uda, biodra lub pachwiny, a u każdego pacjenta z takimi objawami należy sprawdzić, czy nie nastąpiło niepełne złamanie kości udowej.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Badania kliniczne nie wykazały pogorszenia czynności nerek podczas długotrwałego leczenia kwasem ibandronowym. Mimo to, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, podczas leczenia kwasem ibandronowym zaleca się kontrolowanie czynności nerek oraz stężenia wapnia, fosforu i magnezu w surowicy.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności serca*

Należy unikać nadmiernego nawodnienia pacjentów z ryzykiem niewydolności serca.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampulce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje metaboliczne uznaje się za mało prawdopodobne, gdyż kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych układu cytochromu P450 u ludzi i nie pobudza układu P450 w wątrobie szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie poprzez sekrecję nerkową i nie podlega metabolizmowi.

Zaleca się ostrożność, jeśli bisfosfoniany podawane są jednocześnie z aminoglikozydami, gdyż obie substancje mogą długotrwale zmniejszać stężenie wapnia w surowicy. Należy również zwrócić uwagę na możliwość jednoczesnego wystąpienia hipomagnezemii.

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

### *Ciąża*

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Dlatego produktu Ibandronic acid Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka kobiecego. Badania na szczurach w okresie laktacji wykazały, że po podaniu dożylnym kwas ibandronowy obecny jest w małych stężeniach w mleku. Produktu Ibandronic acid Sandoz nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

### *Płodność*

Nie ma danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach wpływu na reprodukcję u szczurów doustnie podany kwas ibandronowy zmniejszał płodność. W badaniach na szczurach stwierdzono zmniejszenie płodności zwierząt po dożylnym zastosowaniu kwasu ibandronowego w dużych dawkach dobowych (patrz punkt 5.3).

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

Na postawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych można oczekiwać braku lub nieznaczącego wpływu kwasu ibandronowego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego opracowano na podstawie danych z kontrolowanych badań klinicznych w odpowiednich wskazaniach z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie w zalecanych dawkach oraz na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Podczas leczenia hiperkalcemii wywołanej przez guz nowotworowy najczęściej notowano zwiększenie temperatury ciała, zaś rzadziej zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy do wartości poniżej normy (hipokalcemia). W większości wypadków objawy ustępowały po kilku godzinach lub dniach, bez konieczności zastosowania szczególnego leczenia.

Podczas stosowania kwasu ibandronowego w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości najczęściej zgłaszano astenię, następnie zwiększenie temperatury ciała i ból głowy.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane notowane podczas głównych badań III fazy (leczenie hiperkalcemii wywołanej przez guz: 311 pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2 mg lub 4 mg; zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości: 152 pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 6 mg) oraz w okresie po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu.

## **Tabela 1 Działania niepożądane notowane po dożylnym podawaniu kwasu ibandronowego**

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością: Częstości określono 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), 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.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenie	Zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie pochwy, drożdżycy jamy ustnej		
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i</b>		Łagodny nowotwór skóry		

<b>polipy)</b>				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Niedokrwistość, nieprawidłowy skład krwi		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				Nadwrażliwość†, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczyńnioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/ wstrząs†**
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Zaburzenia przytarczyc			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hipokalcemia **	Hipofosfatemia		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Zaburzenia snu, niepokój, chwiejność afektu		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, nerwoból, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, mrowienie okołoustne, zaburzenia poczucia węchu		
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaćma		Zapalenie oka†**	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		Głuchota		
<b>Zaburzenia serca</b>	Blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kołatanie serca		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka, wymioty, niestrawność, ból żołądka i jelit, zaburzenia	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka,		

	dotyczące zębów	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Kamica żółciowa		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból stawów, zaburzenia stawów, ból kości		Atypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica zuchwy†**
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zatrzymanie moczu, torbiel nerki		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Ból w obrębie miednicy		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka, choroba przypominająca grypę, obrzęki obwodowe, astenia, nadmierne pragnienie	Zmniejszona temperatura ciała		
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększona aktywność gamma-GT, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zmniejszenie masy ciała		
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Uraz, ból w miejscu podania		

\*\* Patrz niżej dalsze informacje

† Odnotowane po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydzielaniu nerkowemu wapnia może towarzyszyć zmniejszenie stężenia fosforu w surowicy, które nie wymaga postępowania leczniczego. Stężenie wapnia w surowicy może zmniejszyć się do wartości charakterystycznych dla hipokalcemii.

### Choroba przypominająca grype

Odnotowano występowanie zespołu rzekomogrypowego (z gorączką, dreszczami, bólem kości i (lub) mięśni). Większość przypadków nie wymagała szczególnego leczenia, a objawy ustąpiły po kilku godzinach lub dniach.

### Martwica żuchwy

Istnieją doniesienia o przypadkach martwicy żuchwy u chorych leczonych bisfosfonianami. Większość doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz takie przypadki opisywano również u pacjentów leczonych z powodu osteoporozy. Martwica żuchwy wiąże się na ogół z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Za czynniki ryzyka uważane są również rozpoznanie raka, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów i nieprawidłowa higiena jamy ustnej (patrz punkt 4.4).

### Zapalenie oka

Podczas stosowania kwasu ibandronowego opisywano przypadki zapalenia oka, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i zapalenie tylnego odcinka twardówki. Niektóre z nich nie ustąpiły do czasu przerwania stosowania kwasu ibandronowego.

### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

U pacjentów otrzymujących dożylnie kwas ibandronowy odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki 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

## **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas brak doświadczenia związanego z ostrym zatruciem kwasem ibandronowym. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami docelowymi dla toksycznego działania produktu, należy kontrolować ich czynność. Klinicznie istotną hipokalcemię należy wyrównać przez dożylne podanie glukonianu wapnia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany.

Kod ATC: M05BA06

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów, grupy związków o swoistym działaniu na kość. Ich wybiórcze działanie na tkankę kostną wynika z dużego powinowactwa bisfosfonianów do składników mineralnych kości. Bisfosfoniany działają przez hamowanie aktywności osteoblastów, ale dokładny mechanizm ich działania nie jest nadal jasny.

Kwas ibandronowy zapobiega *in vivo* doświadczalnie wywołanemu niszczeniu kości przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, guzy lub wyciągi z guza. Hamowanie endogennej resorpcji



kości udokumentowano również w badaniach kinetycznych z zastosowaniem <sup>45</sup>Ca oraz w badaniach uwalniania znakowanej radioaktywnie tetracykliny, wbudowanej uprzednio do kośćca.

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

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nadmierną resorpcją, niezrównoważoną odpowiednim tworzeniem kości. Kwas ibandronowy wybiórczo hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i zmniejszając w ten sposób koszty powikłania choroby nowotworowej.

#### Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej obecnością guza

Badania kliniczne dotyczące hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej wykazały, że hamujące działanie kwasu ibandronowego na osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową, a zwłaszcza na hiperkalcemię wywołaną przez guz, charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy i wydalania wapnia w moczu.

W zakresie zalecanych dawek leczniczych wykazano następujące odsetki odpowiedzi (z odpowiednimi przedziałami ufności) uzyskane w badaniach klinicznych u pacjentów, u których po odpowiednim nawodnieniu wyjściowe stężenie wapnia skorygowane o albuminy w surowicy wynosiło  $\geq 3,0$  mmol/l.

Dawka kwasu ibandronowego	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź	90% przedział ufności
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U tych pacjentów po zastosowaniu opisanych dawek mediana czasu do uzyskania normokalcemii wynosiła od 4 do 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (zwiększenia stężenia wapnia skorygowanego o albuminy w surowicy powyżej 3,0 mmol/l) wynosiła od 18 do 26 dni.

#### Badania kliniczne dotyczące zapobiegania zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości

Badania kliniczne u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości wykazały, że istnieje zależny od dawki wpływ hamujący na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości oceniono podając dożylnie kwas ibandronowy w dawce 6 mg w ramach jednego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania III fazy, trwającego 96 tygodni. Pacjentki z rakiem piersi i potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=158) lub do grupy otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg (n=154). Wyniki tego badania podsumowano niżej.

#### Pierwszorzędowe punkty końcowe dla oceny skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był wskaźnik chorobowości kostnej w określonym czasie (ang. SMPR - *Skeletal Morbidity Period Rate*). Był to złożony punkt końcowy, na który składały się następujące zdarzenia kostne (ang. SRE - *Skeletal Related Events*):

- napromienianie kości w celu leczenia złamań/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgow
- złamania kości innych niż kręgi.

W analizie wskaźnika SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w 12-tygodniowym okresie czasu, mogło być związane ze sobą. Dlatego dla celów analizy zdarzenia wielokrotnie liczone tylko raz. Dane z tego badania wykazały znamienne przewagę podawanego dożylnie kwasu ibandronowego w dawce 6 mg nad placebo w zmniejszeniu

częstości występowania zdarzeń kostnych, mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej dostosowanej do czasu ( $p=0,004$ ). Ilość zdarzeń kostnych była także znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg i stwierdzono zmniejszenie ryzyka zdarzeń kostnych o 40% w porównaniu z grupą placebo (ryzyko względne 0,6;  $p=0,003$ ). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2 Skuteczność leczenia (pacjenci z rakiem piersi z przerzutami do kości)**

	Wszystkie zdarzenia kostne		
	Placebo n=158	Kwas ibandronowy 6 mg n=154	Wartość p
Wskaźnik chorobowości kostnej (na pacjenta rocznie)	1,48	1,19	$p=0,004$
Liczba zdarzeń kostnych (na pacjenta)	3,64	2,65	$p=0,025$
Względne ryzyko zdarzenia kostnego	-	0,60	$p=0,003$

*Drugorzędowe punkty końcowe dla oceny skuteczności*

Wykazano znamienne statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku dożylnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 6 mg w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż przed leczeniem stwierdzano przez cały okres badania i towarzyszyło mu znaczące zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Pogorszenie jakości życia było znamienne rzadsze u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym niż u otrzymujących placebo. Tabela zestawienia wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w tabeli 3.

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

	Placebo n=158	Kwas ibandronowy 6 mg n=154	Wartość p
Ból kości*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Stosowanie leków przeciwbólowych*	0,90	0,51	$p=0,083$
Jakość życia*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

\* Średnia zmiana od oceny wyjściowej do ostatniej oceny.

U pacjentów leczonych kwasem ibandronowym obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i dezoksypirydynolina) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu z udziałem 130 pacjentów z rozsianym rakiem piersi porównywano bezpieczeństwo stosowania kwasu ibandronowego podawanego w infuzji przez 1 godzinę lub przez 15 minut. Nie obserwowano różnic wartości wskaźników czynności nerek. Ogólny profil działań niepożądanych kwasu ibandronowego po 15-minutowej infuzji był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa po infuzjach trwających dłużej i nie stwierdzono nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem 15-minutowej infuzji.

Nie badano stosowania 15-minutowej infuzji u pacjentów z rakiem, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min.

*Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2)*

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

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po dwugodzinnej infuzji kwasu ibandronowego w dawce 2 mg, 4 mg i 6 mg parametry farmakokinetyczne są proporcjonalne do podanej dawki.

### *Dystrybucja*

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy szybko wiąże się z kością lub jest wydzielany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a oszacowana ilość dawki docierającej do kości stanowi 40 do 50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami osocza wynosi u ludzi około 87% przy stężeniach terapeutycznych, dlatego mało prawdopodobne są interakcje z innymi lekami spowodowane wypieraniem z miejsc wiążących.

### *Metabolizm*

Nie dowiedziono metabolizmu kwasu ibandronowego u zwierząt lub u ludzi.

### *Wydalanie*

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki i czułości badania, lecz pozorny końcowy okres półtrwania mieści się na ogół w zakresie od 10 do 60 godzin. Jednak wczesne stężenia w osoczu szybko zmniejszają się, osiągając 10% maksymalnej wartości w ciągu 3 godzin po podaniu dożylnym i w ciągu 8 godzin po podaniu doustnym. Nie obserwowano kumulacji leku w organizmie, gdy kwas ibandronowy podawany był dożylnie co 4 tygodnie przez 48 tygodni pacjentom z przerzutami nowotworowymi do kości.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały (średnio od 84 do 160 ml/min). Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50 do 60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica między klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyty przez kości.

Wydaje się, że w sposobie wydalania kwasu ibandronowego nie uczestniczy żaden ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w wydalaniu innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie hamuje głównych wątrobowych izoenzymów układu P450 u ludzi ani nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P450 u szczurów.

### *Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów*

#### *Płeć*

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

#### *Rasa*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ekspozycja pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia na kwas ibandronowy zależy od wartości klirensu kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (średni szacowany  $Cl_{kr}=21,2$  ml/min) średnia wartość dostosowanego do dawki  $AUC_{0-24}$  zwiększała się o 110% w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. W klinicznym badaniu farmakologii WP18551 średnia wartość  $AUC_{0-24}$  po jednorazowym podaniu dożylnym 6 mg (w 15-minutowej infuzji) zwiększyła się o 14% u pacjentów z łagodnymi (średni szacowany  $Cl_{kr}=68,1$  ml/min) i o 86% u pacjentów z umiarkowanymi (średni szacowany  $Cl_{kr}=41,2$  ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (średni szacowany  $Cl_{kr}=120$  ml/min).

Średnia wartość  $C_{max}$  u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek nie zmieniała się, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami zwiększała się o 12%. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek ( $Cl_{kr} \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dostosowanie dawki zalecane jest u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości, z umiarkowanymi ( $Cl_{kr} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), otrzymujących kwas ibandronowy w zapobieganiu zdarzeniom kostnym (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)*

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, gdyż nie jest on metabolizowany, ale usuwany przez wydzielanie nerkowe i wychwyty do kości. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dostosowywanie dawek nie jest konieczne. Dodatkowo ze względu na to, że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do istotnego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

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

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Czynność nerek zmniejsza się z wiekiem, dlatego jest to jedyny czynnik, który należy brać pod uwagę (patrz punkt dotyczący zaburzeń czynności nerek).

#### *Dzieci i młodzież*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na lek wystarczająco większej od maksymalnej ekspozycji u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tego działania dla zastosowania klinicznego. Stwierdzono, że tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, nerki są głównym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku.

#### *Genotoksyczność/rakotwórczość*

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dowiodły wpływu kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

U szczurów i królików, które otrzymywały dożylnie kwas ibandronowy, nie obserwowano bezpośredniego działania toksycznego na płody ani działania teratogenego. W badaniach reprodukcji u szczurów stwierdzono wpływ kwasu ibandronowego podawanego doustnie w dawkach 1 mg/kg mc./dobę i większych na płodność (w postaci zwiększonej liczby utraconych zarodków w okresie przedimplantacyjnym). Kwas ibandronowy podany szczurom dożylnie w dawkach od 0,3 do 1 mg/kg mc./dobę zmniejszał liczbę plemników, a w dawkach 1 mg/kg mc./dobę i 1,2 mg/kg mc./dobę zmniejszał płodność, odpowiednio, samców i samic. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów obserwowane działania niepożądane kwasu ibandronowego były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów leczniczych (bisfosfonianów). Obejmowały one zmniejszoną liczbę miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia przebiegu porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa pokolenia F1.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W celu uniknięcia ewentualnych niezgodności produkt Ibandronic acid Sandoz można rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

Produktu Ibandronic acid Sandoz nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

Wykazano, że roztwory uzyskane po rozcieńczeniu koncentratu w 0,9% roztworze chlorku sodu i 5% roztworze glukozy zachowują stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy podawać natychmiast. Jeśli nie, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie roztworu miało miejsce w aseptycznych warunkach kontrolowanych.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania przed rozcieńczeniem.

Przechowywanie rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

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

Produkt Ibandronic acid Sandoz dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 3, 5 lub 10 ampulek o pojemności 2 ml (ampułki z bezbarwnego szkła typu I).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy ograniczyć do minimum zanieczyszczenie środowiska środkami farmaceutycznymi.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 17271

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6.09.2010 r.

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

27.03.2014