

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronate Bluefish, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana zawiera 2,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki w kolorze białym, o średnicy 11,2 mm ± 0,1 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.

Ibandronian należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (po co najmniej 6 godzinach od ostatniego posiłku) i 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 ibandronianu 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 produktu leczniczego 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) witaminy D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 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 ibandronianu, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania ibandronianu u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dostosowywanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Dostosowywanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak odpowiednich wskazań do stosowania ibandronianu u dzieci w wieku poniżej 18 lat i nie badano produktu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

- 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 o niskiej zawartości soli mineralnych
- Po przyjęciu ibandronianu nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Woda jest jedynym napojem, którym należy popić ibandronian.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ponieważ produkt leczniczy może powodować owrzodzenia jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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.
- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia żołądka i jelit

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, ibandronian należy stosować 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 i 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 zaleceń dotyczących przyjmowania produktu i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni szczególnie zwracać uwagę na zalecenia dotyczące przestrzegania instrukcji przyjmowania produktu (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie ibandronianu i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinię się dysfagia, bolesne połykanie, ból zamostkowy lub zgaga czy też nasilenie jej objawów.

Podczas gdy w kontrolowanych badaniach klinicznych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, w niektórych przypadkach ciężkie i z powikłaniami, po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

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

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia ibandronianem 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.

Zaburzenie czynności nerek

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

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie) u chorych z rakiem, 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.

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

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

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej – od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciężenia. 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.

Nietolerancja galaktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

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 ibandronianu mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo), w tym mleko. Dlatego zaleca się przyjęcie ibandronianu po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymanie się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu ibandronianu (patrz punkt 4.2).

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

Preparaty zawierające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie ibandronianu. Z tego względu przez co najmniej 6 godzin przed i 1 godzinę po przyjęciu ibandronianu nie należy przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

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

Antagoniści receptora H2 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% chorych przyjmowało leki histaminowe (H₂) lub inhibitory 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 chorych 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ibandronat należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować ibandronianu 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 podaniu dożylnym.

Nie należy stosować ibandronianu 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 farmakokinetycznych oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że ibandronian nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/ wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie gałki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zwykle trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i najczęściej ustępują w trakcie kontynuowania terapii bez konieczności stosowania środków leczniczych (patrz paragraf "Choroby grypopodobne").

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W tabeli 1 przedstawiony jest pełen wykaz znanych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251

pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzy letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411).

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) ogólny profil bezpieczeństwa stosowania ibandronianu w dawce 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek chorych, którzy doświadczyli działania niepożądanego wynosił 22,7 % i 25,0 % dla ibandronianu w dawce 150 mg raz na miesiąc, odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (<1/10), często ($\geq 1/100$ do < 1/10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10000) nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Zaostrzenie astmy oskrzelowej
	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna / wstrząs*†
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej przetyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przetykowy, dyspepsja biegunka, ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej przetyku, w tym owrzodzenia i zwężeni 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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśni, sztywność mięśni szkieletowych
	Niezbyt często	Ból pleców
	Rzadko	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†
	Bardzo rzadko	Martwica kości zuchwy*†

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zespół grypo-podobny*
	Niezbyt często	Zmęczenie
Zaburzenia oka	Rzadko	Zapalenie oka*†

*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

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

Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z zaburzeniami dotyczącymi żołądka i jelit 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 dotyczących żołądka i jelit dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Martwica kości zuchwy

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

Zapalenie oka

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

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania ibandronianu.

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 niestrawność, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania kwasu ibandronowego powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05B A06

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 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 stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie produktu u szczurów, psów i małp zarówno codzienne, 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 codzienne 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 deoksyrydynolina, 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 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 zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Ibandronian w dawce 150 mg raz na miesiąc

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

W dwuletnim wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (początkowa wartość T-score poniżej -2,5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), kwas ibandronowy 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 początkowej BMD dotyczącej kręgosłupa lędźwiowego, całej kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania ang. <i>Per-protocol Population</i>) w badaniu BM 16549.				
	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości początkowej % [95 % CI]	Kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc (N=320)	Kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę (N=294)	Kwas ibandronowy w dawce 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 polu kości udowej	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD szyjki kości udowej	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD krętarza	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Co więcej, w analizie prospektywnej po roku, $p=0,002$ oraz po dwóch latach, $p<0,001$ wykazano przewagę ibandronianu 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 ibandronianu raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości początkowej (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 ibandronian w dawce 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym polu kości udowej, u 90% ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących ibandronian 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 kości udowej wyższą lub równą wartości początkowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4% ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących ibandronian 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 kości udowej wyższą lub równą wartości początkowej.

Po przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego jak i BMD w całym polu kości udowej, 83,9% ($p < 0,001$) oraz 65,7% pacjentów otrzymujących ibandronian w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy w dawce 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 początkowej wynosiła -76% dla dawki kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc oraz -67% dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach średnia względna zmiana wynosiła -68% oraz -62%, odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Po roku u 83,5 % pacjentów ($p = 0,006$) otrzymujących ibandronian 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 początkowej). 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 ibandronian w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczny w prewencji występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepą 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 kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także, poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (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)
Placebo (N=587) kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575) 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 kości udowej 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 kości udowej 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 znaczące 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 dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 5.2)

Ibandronian 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 a ilość krążącej dawki, która dociera do tkanki kostnej szacowana jest na 40-50%. Lek wiąże się z białkami osocza w 85%-87% (ocena na podstawie badań *in vitro* w stężeniach terapeutycznych) i dlatego 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 niezmiennym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmiennym 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 klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym. Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków. 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 szczególnych 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.

Pacjenci z zaburzeniami 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 lub 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), którzy otrzymywali doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 – 3 razy 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 pacjentów 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 kwasu ibandronowego u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być stosowany.

Pacjenci z zaburzeniami 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 punkty 4.2)

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

Powidon K30

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Glicerolu dibehenian

Otoczka tabletki

Opadry OY-LS-28908 (White II) o składzie:

Hypromeloza 15 cP

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Hypromeloza 3 cP

Hypromeloza 50 cP

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki produktu Ibandronate Bluefish dostarczane są w blistrach z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w opakowaniach zawierających 1 lub 3 tabletki, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB, Torsgatan 11, 111 23 Stockholm, Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18761

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

10.10.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO