

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Sandoz, 3 mg/3 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka z 3 ml roztworu zawiera 3 mg kwasu ibandronowego (*Acidum ibandronicum*) w postaci 3,375 mg sodu ibandronianu jednowodnego.

Stężenie kwasu ibandronowego w roztworze do wstrzykiwań wynosi 1 mg na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których zwiększone jest ryzyko złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; nie ustalono skuteczności w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 3 mg kwasu ibandronowego podawana co trzy miesiące we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15 do 30 sekund.

Pacjentki muszą otrzymywać suplementy wapnia i witaminy D (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W razie pominięcia dawki, wstrzyknięcie należy wykonać tak szybko, jak to możliwe. Następne wstrzyknięcia należy planować w odstępach trzymiesięcznych od daty ostatniego podania.

Nie ustalono optymalnej długości leczenia osteoporozy z zastosowaniem bisfosfonianów. U każdej pacjentki należy okresowo weryfikować konieczność dalszej terapii na podstawie oceny korzyści i potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem kwasu ibandronowego, zwłaszcza po upływie 5 lub więcej lat leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego we postaci do wstrzykiwań u pacjentek ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 200 µmol/l (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny (oznaczonym lub szacowanym) mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami

czynności nerek, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub mniejsze niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub gdy klirens kreatyniny (oznaczony lub szacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjentki w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Kwas ibandronowy nie ma zastosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, nie badano również jego stosowania w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie co trzy miesiące we wstrzyknięciu trwającym 15 do 30 sekund.

Wymagane jest ściśle przestrzeganie dożylnego drogi podania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenia podawania

Konieczna jest ostrożność, aby uniknąć dotętniczego lub okołożylowego podania ze względu na możliwość uszkodzenia tkanki.

Hipokalcemia

Ibandronic acid Sandoz, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia podawanym dożylnie produktem Ibandronic acid Sandoz należy wyrównać istniejący niedobór wapnia we krwi, a także skutecznie leczyć inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego.

Wszystkie pacjentki muszą otrzymywać odpowiednią ilość suplementów wapnia i 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 pacjentki. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości/ reakcji alergicznych, należy niezwłocznie przerwać podawanie kwasu ibandronowego i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentki ze współistniejącymi chorobami lub przyjmujące produkty lecznicze, które mogą mieć niepożądany wpływ na czynność nerek, należy regularnie kontrolować podczas leczenia, zgodnie z zasadami dobrej praktyki medycznej.

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne nie zaleca się podawania produktu Ibandronic acid Sandoz pacjentkom ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności serca

U pacjentek z ryzykiem rozwoju niewydolności serca należy unikać przewodnienia.

Martwica kości szczęki

U pacjentów z rakiem, u których schematy leczenia obejmowały bisfosfoniany podawane głównie drogą dożylną, opisywano martwicę kości szczęki, na ogół związaną z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). U wielu z tych pacjentów stosowano również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwica kości szczęki występowała również u pacjentów z osteoporozą, otrzymujących bisfosfoniany doustnie.

U pacjentek 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 pacjentek inwazyjnego leczenia stomatologicznego. U pacjentek, u których stwierdzono martwicę kości szczęki 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 szczęki. Lekarz powinien ustalić indywidualny plan leczenia każdej pacjentki w oparciu o ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka terapii.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

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

Nietypowe złamania kości udowej

Opisywano występowanie nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej podczas leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwanie 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 tydzień 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.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampulko-strzykawce, co oznacza, że 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 wydalany jest wyłącznie przez sekrecję

nerkową i nie jest metabolizowany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ibandronic acid Sandoz jest przeznaczony do stosowania tylko u kobiet po menopauzie i nie można go podawać kobietom w wieku rozrodczym.

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 nie jest znane. 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 obecność niewielkich ilości kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Produktu Ibandronic acid Sandoz nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach wpływu na rozród u szczurów doustne podanie kwasu ibandronowego powodowało zmniejszenie płodności. 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

Ibandronic acid Sandoz nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i zapalenie oka (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te wiążą się zwykle z podaniem pierwszej dawki, są na ogół krótkotrwałe, o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, i zazwyczaj ustępują w trakcie dalszego leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (patrz "Choroby grypopodobne").

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono pełną listę znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnej terapii kwasem ibandronowym w dawce 2,5 mg na dobę oceniano w 4 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem 1251 pacjentek, z których znaczna część uczestniczyła w podstawowym, trzyletnim badaniu dotyczącym złamań (MF 4411).

W trwającym dwa lata podstawowym badaniu u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16550) wykazano, że ogólne bezpieczeństwo stosowania kwasu ibandronowego w dawce 3 mg co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym oraz kwasu ibandronowego w doustnej dawce 2,5 mg na dobę jest podobne. Ogólnie odsetek pacjentek, u których wystąpiła reakcja niepożądana po podaniu we wstrzyknięciu kwasu ibandronowego w dawce 3 mg co 3 miesiące, wynosił po jednym roku 26,0%, a po dwóch latach 28,6%. Większość działań niepożądanych nie była przyczyną przerwania leczenia.

Działania niepożądane przedstawiono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz 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 $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Działania niepożądane, które występowały u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy we wstrzyknięciu w dawce 3 mg co 3 miesiące lub doustnie w dawce dobowej 2,5 mg w ramach badań III fazy BM 16550 i MF 4411 i notowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy	Reakcja nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna/wstrząs *†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/zakrzepowe zapalenie żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, niestrawność, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy/obrzęki, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki *†, martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Choroba przypominająca grype*, uczucie zmęczenia	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, astenia		

* Patrz niżej dalsze informacje

† Odnotowane po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Choroba przypominająca grype

Do cech choroby grypopodobnej zalicza się zdarzenia opisywane jako reakcje ostrej fazy lub objawy obejmujące ból mięśni, ból stawów, gorączkę, dreszcze, uczucie zmęczenia, nudności, utratę łaknienia i bóle kostne.

Martwica kości szczęki

Istnieją doniesienia o przypadkach martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz takie przypadki opisywano również u pacjentów leczonych z powodu osteoporozy. Martwica kości szczęki wiąże się na ogół z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Za czynniki ryzyka uważa się również rozpoznanie raka, chemioterapię, radioterapię, stosowanie kortykosteroidów i nieprawidłową higienę 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 zanim stosowanie kwasu ibandronowego nie zostało przerwane.

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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma szczegółowych informacji dotyczących przedawkowania produktu Ibandronic acid Sandoz.

Znajomość tej klasy substancji wskazuje, że przedawkowanie podanego dożylnie kwasu ibandronowego może powodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne klinicznie zmniejszenie stężenia w surowicy wapnia, fosforu i magnezu należy wyrównać, podając dożylnie, odpowiednio, wapnia glukonian, potas lub sodu fosforan i magnezu siarczan.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany
Kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot, które działają wybiórczo na tkankę kostną i hamują zwłaszcza aktywność osteoklastów bez bezpośredniego wpływu na tworzenie kości. Proces ten nie zakłóca napływu osteoblastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje postępujące zwiększenie masy kostnej netto i zmniejsza częstość złamań przez zmniejszenie nasilonego obrotu kostnego do wartości sprzed menopauzy.

Działania farmakodynamiczne

Farmakodynamiczne działanie kwasu ibandronowego polega na hamowaniu resorpcji kości. W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory lub wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja

kości, co prowadzi do zwiększenia prawidłowej masy kostnej w porównaniu ze zwierzętami, którym nie podawano leku.

Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają, że kwas ibandronowy jest bardzo silnym inhibitorem aktywności osteoklastów. U szczurów w okresie wzrostu nie stwierdzono zmniejszenia mineralizacji kości, nawet po podaniu dawek 5000 razy większych niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie kwasu ibandronowego szczurom, psom i małpom (zarówno codzienne, jak i okresowe, z wydłużonymi przerwami między kolejnymi dawkami) wiązało się z tworzeniem nowej, prawidłowej jakościowo kości i utrzymywało lub zwiększało jej wytrzymałość mechaniczną nawet po zastosowaniu dawek z zakresu dawek toksycznych. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego podawanego zarówno codzienne, jak i okresowo (z 9-10-tygodniowymi przerwami między kolejnymi dawkami) w zapobieganiu złamaniom kości potwierdzono w badaniu klinicznym (MF 4411).

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kości, w tym zahamowanie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich, jak dezoksyperydynolina i N-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (ang. NTX - cross-linked N-telopeptide of type I collagen)).

Kwas ibandronowy podawany doustnie zarówno codzienne, jak i okresowo (z zachowaniem odstępów 9-10 tygodni na kwartał), a także podawany dożylnie kobietom po menopauzie, powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Kwas ibandronowy we wstrzyknięciu dożylnym zmniejszał w ciągu 3 do 7 dni od rozpoczęcia leczenia stężenie w surowicy C-końcowego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. CTX - cross-linked C-telopeptide of type I collagen), a w ciągu 3 miesięcy stężenie osteokalcyny.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznie nasilonej resorpcji kości sprzed leczenia, związanej z osteoporozą po menopauzie.

Histologiczna analiza biopatów kostnych pobranych od kobiet po menopauzie po dwóch i po trzech latach leczenia kwasem ibandronowym w dobowej dawce doustnej 2,5 mg oraz okresowo podawanymi dawkami dożylnymi do 1 mg co 3 miesiące wykazała prawidłową jakość kości i brak zaburzeń mineralizacji. Podobnie, spodziewane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową ich jakość i brak zaburzeń mineralizacji obserwowano również po dwóch latach leczenia kwasem ibandronowym podawanym we wstrzyknięciu w dawce 3 mg.

Skuteczność kliniczna

W celu rozpoznania kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamań na skutek osteoporozy należy wziąć pod uwagę następujące niezależne czynniki, np. małą gęstość mineralną kości (BMD), wiek, uprzednie złamania, złamania kości w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i mały wskaźnik masy ciała.

Kwas ibandronowy 3 mg/3 ml we wstrzyknięciu co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W trwającym 2 lata, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu nad równoważnością leczenia (typu „noninferiority”) z podwójnie ślełą próbą (BM 16550), przeprowadzonym u 1386 kobiet po menopauzie (w wieku od 55 do 80 lat) z osteoporozą (wyjściowa wartość T-score w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego poniżej -2,5 odchylenia standardowego) wykazano, że kwas ibandronowy podawany we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 3 mg co 3 miesiące jest co najmniej tak skuteczny, jak podawany doustnie w dawce dobowej 2,5 mg. Wyniki te potwierdziła zarówno pierwotna analiza skuteczności po roku leczenia, jak i analiza weryfikacyjna końcowego punktu badania po dwóch latach leczenia (tabela 2).

Pierwotna analiza danych z badania BM 16550 po jednym roku oraz analiza weryfikująca po 2 latach wykazały równoważność schematu leczenia w postaci 3 mg kwasu ibandronowego podawanego we wstrzyknięciu co 3 miesiące ze schematem, w którym kwas ibandronowy podawano doustnie w dawce 2,5 mg/dobę w odniesieniu do średniego zwiększenia wartości BMD dla kręgosłupa lędźwiowego, kości biodrowej, szyjki kości udowej i krętarza (tabela 2).

Tabela 2: Średnie względne odchylenie od początkowej wartości BMD dla kręgosłupa lędźwiowego, kości biodrowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (pierwotna analiza) i po dwóch latach leczenia (populacja spełniająca warunki protokołu) w badaniu BM 16550

Średnie względne odchylenie od wartości początkowej % [95% CI]	Dane po 1 roku (badanie BM 16550)		Dane po 2 latach (badanie BM 16550)	
	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=377)	Kwas ibandronowy 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące (N=365)	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=334)	Kwas ibandronowy 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące (N=334)
BMD kręgosłupa lędźwiowego (poziom L2-L4)	3,8 [3,4-4,2]	4,8 [4,5-5,2]	4,8 [4,3-5,4]	6,3 [5,7-6,8]
BMD w całym polu kości udowej	1,8 [1,5-2,1]	2,4 [2,0-2,7]	2,2 [1,8-2,6]	23,1 [2,6-3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2-2,0]	2,3 [1,9-2,7]	2,2 [1,8-2,7]	2,8 [2,3-3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6-3,4]	3,8 [3,2-4,4]	3,5 [3,0-4,0]	4,9 [4,1-5,7]

Ponadto w analizie prospektywnej po jednym roku ($p < 0,001$) i po dwóch latach ($p < 0,001$) dowiedziono większej skuteczności kwasu ibandronowego w dawce 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące niż podawanego doustnie w dawce 2,5 mg/dobę w zwiększaniu wartości BMD kręgosłupa lędźwiowego.

U 92,1% pacjentek otrzymujących we wstrzyknięciu kwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego zwiększyła się lub utrzymała na tym samym poziomie po 1 roku leczenia (tzn. u pacjentek reagujących na leczenie) w porównaniu z 84,9% pacjentek otrzymujących doustnie kwas ibandronowy w dawce dobowej 2,5 mg ($p = 0,002$). Po 2 latach leczenia odsetek ten wyniósł, odpowiednio 92,8% i 84,7% ($p = 0,001$).

Po upływie 1 roku 82,3% pacjentek otrzymujących we wstrzyknięciu kwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące reagowało na produkt leczniczy w porównaniu z 75,1% pacjentek otrzymujących kwas ibandronowy doustnie w dawce dobowej 2,5 mg ($p = 0,02$). Po 2 latach leczenia u 85,6% pacjentek otrzymujących 3 mg kwasu ibandronowego we wstrzyknięciu i u 77,0% kobiet otrzymujących doustnie 2,5 mg kwasu ibandronowego wartość BMD kości biodrowej zwiększyła się lub pozostała bez zmian ($p = 0,004$).

Odsetek pacjentek, u których wartość BMD zwiększyła się lub utrzymała po jednym roku leczenia zarówno dla kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego pola kości udowej, wyniósł 76,2% w ramieniu 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące oraz 67,2% w ramieniu 2,5 mg doustnie na dobę ($p = 0,007$). Po dwóch latach kryteria te spełniło, odpowiednio, 80,1% i 68,8% ($p = 0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich pomiarach w trakcie badania obserwowano istotne klinicznie zmniejszenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych odchyień od wartości początkowych wynosiła -58,6% dla produktu podawanego co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 3 mg oraz -62,6% dla produktu podawanego doustnie w dawce dobowej 2,5 mg. Ponadto u 64,8% pacjentek otrzymujących produkt leczniczy dożylnie uzyskano odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu z 64,9% pacjentek

otrzymujących produkt leczniczy doustnie. Zmniejszenie stężenia CTX w surowicy utrzymywało się przez 2 lata, a ponad połowę pacjentek uznano za reagujące na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

W oparciu o wyniki badania BM 16550 należy oczekiwać, że kwas ibandronowy podawany co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 3 mg będzie co najmniej tak skutecznie zapobiegał złamaniom kości, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w dawce 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w postaci tabletek, w dawce 2,5 mg na dobę

We wstępnym trzyletnim, randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow, potwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę oraz w nowym schemacie dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (z zachowaniem przerwy między przyjęciem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55 do 80 lat, 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 (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 oceniano u 2928 pacjentek. Wykazano, że kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę znacząco statystycznie i klinicznie zmniejsza częstość nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie to zmniejszyło o 62% występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61% ($p=0,0006$). Po roku leczenia nie wykazano statystycznie istotnej różnicy ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak osłabienia działania z upływem czasu.

Po 3 latach częstość jawnych klinicznie złamań kręgow zmniejszyła się również istotnie o 49% ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na powstawanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki 3-letniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI)

	Placebo (N=974)	Kwas ibandronowy 2,5 mg/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 pacjentek, u których początkowa wartość BMD (BMD T-score) wynosiła mniej niż $-2,5$ (tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki 3-letniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI) u pacjentów z początkową wartością wskaźnika T-score gęstości tkanki kostnej kręgosłupa lędźwiowego poniżej -2,5

	Placebo (N=587)	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzone morfometrycznie		59% (34,5-74,3)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	12,54% (9,53-15,55)	5,36% (3,31-7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie		50% (9,49-71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	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 kości udowej w 3. roku	-0,70% (-1,1 - -0,2)	3,59% (3,1-4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF 4411 nie obserwowano zmniejszenia ilości złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany codziennie okazał się skuteczny w podgrupie wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score <-3,0), gdzie obserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Codziennie doustne podawanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę spowodowało postępujące zwiększanie wartości 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.

Biochemiczne wskaźniki obrotu metabolicznego kości (takie jak CTX w moczu czy osteokalcyne w surowicy) zmniejszyły się zgodnie z oczekiwaniami do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w ciągu 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce dobowej 2,5 mg.

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

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2)

Nie badano działania kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży, dlatego nie są dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu po dożylnym podaniu od 0,5 mg do 6 mg zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy szybko wiąże się z kością lub jest wydzielany do moczu. Pozorna końcowa objętość dystrybucji u ludzi wynosi co najmniej 90 l, a wielkość dawki docierającej do kości szacuje się na 40-50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami osocza wynosi u ludzi około 85-87% (ocena dla stężeń terapeutycznych kwasu ibandronowego w badaniach *in vitro*), dlatego mało prawdopodobne są interakcje z innymi produktami leczniczymi, spowodowane wypieraniem z miejsc wiążących.

Metabolizm

Nie dowiedziono metabolizmu kwasu ibandronowego u zwierząt lub u ludzi.

Wydalenie

Kwas ibandronowy jest usuwany z krążenia przez wbudowanie do tkanki kostnej (które szacuje się u kobiet po menopauzie na 40-50%), a pozostała część jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej.

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki, a pozorny końcowy okres półtrwania mieści się na ogół w zakresie od 10 do 72 godzin. Ponieważ obliczone wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, zastosowanej dawki i czułości badania, faktyczny okres półtrwania jest prawdopodobnie znacząco dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Stężenia w osoczu uzyskiwane wcześniej po podaniu szybko zmniejszają się, osiągając 10% maksymalnej wartości w ciągu 3 godzin po podaniu dożylnym i w ciągu 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały i wynosi 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 pomiędzy 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 (patrz punkt 4.5). Ponadto kwas ibandronowy nie hamuje głównych wątrobowych izoenzymów układu P450 u ludzi ani nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P450 u szczurów.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest zbliżona u kobiet i mężczyzn.

Rasa

Nie ma dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic dotyczących działania kwasu ibandronowego u osób rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów pochodzenia afrykańskiego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia zależy liniowo od wartości klirensu kreatyniny (Cl_{kr}).

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), które przez 21 dni otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego, stężenie leku w osoczu było 2 do 3 razy większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek, a całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego zmniejszył się odpowiednio o 67%, 77% i 50%, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem

ekspozycji. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Farmakokinetykę kwasu ibandronowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oceniano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów leczonych hemodializą, dlatego farmakokinetyka kwasu ibandronowego u pacjentów niepoddawanych hemodializie pozostaje nieznana. Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych, kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u każdego pacjenta ze schyłkową chorobą nerek.

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, który nie jest metabolizowany, ale usuwany przez wydzielanie nerkowe i wychwyt do kości. Z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

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 (patrz punkty 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działanie mutagenne/działanie rakotwórcze

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących leczenia ze schematem dawkowania co 3 miesiące. U szczurów i królików, które codziennie otrzymywały dożylnie kwas ibandronowy, nie obserwowano bezpośredniego działania toksycznego na płody ani działania teratogenego. U szczurów stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa w pokoleniu F1. 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. Inne działania niepożądane obserwowane w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla bisfosfonianów jako klasy leków. Obejmowały one zmniejszoną liczbę miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia przebiegu porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek

Kwas solny, stężony
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Ibandronic acid Sandoz nie wolno mieszać z roztworami zawierającymi wapń, np. z roztworem Ringera z mleczanami i roztworem zawierającym sól wapniową heparyny.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki (3 ml) z bezbarwnego szkła typu I, z tłokiem z gumy chlorobutylowej i zamknięciem „tip cap” z gumy izoprenowo-bromobutylowej oraz z osłoną polipropylenową, zawierające 3 ml roztworu do wstrzykiwań.

Ampułko-strzykawki z osłoną, bez igieł i wacików nasączonych alkoholem do oczyszczania skóry.

Ampułko-strzykawki z osłoną, z igłami do wstrzykiwań i wacikami nasączonymi alkoholem do oczyszczania skóry.

Ampułko-strzykawki z osłoną, z igłami do wstrzykiwań z zabezpieczeniem oraz wacikami nasączonymi alkoholem do oczyszczania skóry.

Ampułko-strzykawki z osłoną, z igłami do wstrzykiwań.

Ampułko-strzykawki z osłoną, z igłami do wstrzykiwań z zabezpieczeniem.

Wielkość opakowań: 1, 2, 4 lub 5 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Jeśli produkt leczniczy podawany jest do istniejącej dożylniej linii infuzyjnej, infuzję należy ograniczyć do izotonicznego roztworu soli lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania zaworów motylkowych i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy ograniczyć do minimum zanieczyszczenie środowiska środkami farmaceutycznymi.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zasad dotyczących stosowania i usuwania strzykawek i innego ostrego sprzętu medycznego:

- Nigdy nie należy powtórnie używać igieł i strzykawek.
- Wszystkie zużyte igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre narzędzia (pojemniku odpornym na przebicie do jednorazowego użytku).

- Przechowywać pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Nie wyrzucać zużytych pojemników na ostre narzędzia do domowych pojemników na odpadki.
- Zamknięty pojemnik należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami lub zgodnie z instrukcją dostawcy sprzętu.

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 18258

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.05.2016 r.