

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivadron 150 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, laktoza.

Każda tabletki powlekana zawiera sól (mniej niż 1 mmol na dawkę).

Każda tabletki powlekana zawiera 159,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 11 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. Nie ustalono skuteczności w zapobieganiu złamań szyjki kości udowej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana (150 mg) raz na miesiąc. Tabletkę należy zażywać tego samego dnia każdego miesiąca.

Ivadron należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i na 1 godzinę przed przyjęciem pierwszego posiłku lub napoju (innym niż woda) w ciągu dnia (patrz punkt 4.5), a także innych doustnych produktów leczniczych i suplementów (w tym suplementów wapnia).

W przypadku pominięcia dawki należy pouczyć pacjenta, że powinien on połączyć jedną tabletkę produktu Ivadron 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym przypomniał sobie o pominięciu, pod warunkiem że do przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 7 dni.

Następnie należy kontynuować przyjmowanie 1 dawki miesięcznie według początkowego schematu.

Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 7 dni lub mniej, należy wstrzymać się z przyjmowaniem tabletki aż do zaplanowanego dnia połączenia kolejnej dawki, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki co miesiąc, według początkowego schematu.

Nie należy przyjmować dwóch tabletek w jednym tygodniu.

W przypadku niedoborów w diecie zaleca się stosowanie suplementów wapnia i (lub) witaminy D (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia osteoporozy bisfosfonianami. Konieczność kontynuacji leczenia należy oceniać okresowo, z uwzględnieniem indywidualnych korzyści oraz potencjalnych zagrożeń wynikających ze stosowania kwasu ibandronowego, w szczególności po 5 lub więcej latach jego stosowania.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek*

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych, nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentek z lekkimi lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest równy lub większy od 30 ml/min.

##### *Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Kwas ibandronowy nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia i nie badano jego działania w tej grupie (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody (180-240 ml), na stojąco lub w pozycji siedzącej. Nie należy popijać tabletki wodą o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli podejrzewa się, że woda z kranu zawiera duże stężenie wapnia (twarda woda), zaleca się popijanie tabletki wodą butelkowaną o niskiej zawartości soli mineralnych.
- Po przyjęciu kwasu ibandronowego nie należy kłaść się przez 1 godzinę.
- Jedynym napojem z jakim powinien być przyjmowany kwas ibandronowy jest woda.
- Ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzenia jamy ustnej i gardła, nie należy żuć ani ssać przyjmowanej tabletki.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia
- Zaburzenia dotyczące przełyku wpływające na jego opróżnianie, np. zwężenie przełyku lub achalazja.
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut.

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

##### Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym należy wyleczyć hipokalcemię oraz inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów istotne jest zachowanie prawidłowej podaży wapnia i witaminy D.

##### Podrażnienie układu pokarmowego

Doustne bisfosfoniany mogą wywoływać miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu drażniącego działania i możliwości potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, kwas ibandronowy należy ostrożnie podawać pacjentom z czynnymi schorzeniami górnego

odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barretta, dysfagia inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy, owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustne bisfosfoniany zgłaszano działania niepożądane, takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenia przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie i wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub następowym zwężeniem lub perforacją przełyku. Ryzyko wystąpienia groźnych działań niepożądanych ze strony przełyku było większe u pacjentów, którzy nie przestrzegali zaleconego dawkowania i (lub) kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po wystąpieniu objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Należy zwrócić szczególną uwagę na przestrzeganie instrukcji zażywania leku (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać uwagę na jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe sygnalizujące możliwe reakcje ze strony przełyku i poinformować pacjentów o konieczności zaprzestania używania kwasu ibandronowego i zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia dysfagii, odynofagii, bólu zamostkowego oraz pojawienia się lub zaostrzenia zgagi.

Mimo że kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istnienia zwiększonego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy po doustnym podaniu bisfosfonianów. U części pacjentów owrzodzenia miały przebieg ciężki i z powikłaniami.

Ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz bisfosfonianów wiąże się z ryzykiem podrażnienia przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.

#### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, kojarzonej zazwyczaj z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem szpiku kostnego) u pacjentów z rakiem leczonych schematami z początkowym zastosowaniem dożylnych bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. Przypadki martwicy kości żuchwy zgłaszane były także u pacjentów

z osteoporozą leczonych doustnymi bisfosfonianami.

U pacjentów, u których występują jednocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieodpowiednia higiena jamy ustnej), przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego.

W trakcie trwania leczenia pacjenci ci powinni unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. Zabiegi stomatologiczne mogą pogorszyć stan pacjentów, u których występuje martwica kości szczęki i (lub) żuchwy i którzy przyjmują bisfosfoniany. Brak jest danych potwierdzających, że przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia szczęki i (lub) martwicy kości żuchwy u pacjentów wymagających zabiegów dentystycznych. Ocena kliniczna dokonywana przez lekarza prowadzącego powinna stanowić podstawę planu leczenia, opartego na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Istnieją doniesienia o wystąpieniu martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego podczas stosowania bisfosfonianów, w szczególności podczas długotrwałego leczenia. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, np. zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów leczonych bisfosfonianami, którzy zgłaszają się z objawami ze strony narządu słuchu, np. przewlekłymi infekcjami ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Istnieją doniesienia o występowaniu nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej podczas stosowania bisfosfonianów, w szczególności u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą wystąpić na całej długości kości udowej, od miejsca tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do złamań tych dochodzi po urazie lub bez urazu. Niektórzy pacjenci narzekali na ból uda lub pachwiny, któremu często towarzyszyły widoczne w badaniach obrazowych złamania z przeciążenia obserwowane na wiele tygodni lub miesięcy przed wystąpieniem pełnego złamania kości udowej. Ponieważ złamania te są zazwyczaj obustronne, u pacjentów ze złamaniem trzonu kości udowej leczonych bisfosfonianami należy zbadać także kości w drugiej

kończynie. Zgłaszano także trudności w gojeniu się opisywanych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka

u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć zaprzestanie leczenia bisfosfonianami aż do czasu przeprowadzenia oceny.

W trakcie leczenia bisfosfonianami należy zachęcać pacjentów do zgłaszania pojawiającego się bólu uda, biodra czy pachwiny, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać zbadany pod kątem niecałkowitego złamania kości udowej.

#### Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z kliresem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

#### Nietolerancja galaktozy

Opisywany produkt leczniczy zawiera laktozę. Opisywany produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ivadron uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Interakcje leku z pokarmem

Na ogół przyjmowanie doustnego kwasu ibandronowego z pokarmem zmniejsza jego biodostępność.

Negatywny wpływ na wchłanianie kwasu ibandronowego mają produkty zawierające wapń, takie jak mleko, oraz inne kationy multiwalentne (jak aluminium, magnez, żelazo). Wpływ ten potwierdzono także w badaniach na zwierzętach. Dlatego też nie należy przyjmować pokarmów w nocy przed przyjęciem kwasu ibandronowego (przez co najmniej 6 godzin) oraz przez godzinę po jego zażyciu (patrz punkt 4.2).

#### Interakcje pomiędzy lekami

Ponieważ kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych P450 u ludzi ani nie aktywuje układu cytochromu P450 u szczurów, interakcje metaboliczne są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest eliminowany wyłącznie na drodze sekrecji nerkowej i nie podlega biotransformacji.

#### Suplementy wapnia, środki zobojętniające kwas solny w żołądku i niektóre doustne leki zawierające multiwalentne kationy

Suplementy wapnia, środki zobojętniające kwas i niektóre doustne leki zawierające multiwalentne kationy (jak aluminium, magnez, żelazo) mogą wpływać na wchłanianie kwasu ibandronowego. Dlatego też nie należy przyjmować innych doustnych leków na co najmniej 6 godzin przed zażyciem kwasu ibandronowego i przez 1 godzinę po jego przyjęciu.

#### Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i bisfosfonianów wiąże się z ryzykiem podrażnienia przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów (patrz punkt 4.4).

#### Antagoniści H<sub>2</sub> i inhibitory pompy protonowej

Wśród 1500 pacjentów objętych badaniem BM 16549 porównującym miesięczny i tygodniowy schemat leczenia kwasem ibandronowym, 14% i 18% badanych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub> lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i dwóch latach. Wśród opisywanych pacjentów występowanie objawów ze strony układu pokarmowego u osób przyjmujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc było podobne do osób przyjmujących 2,5 mg kwasu ibandronowego codziennie.

U zdrowych mężczyzn i kobiet w wieku pomenopauzalnym dożylnie podanie ranitydyny zwiększało dostępność kwasu ibandronowego o około 20%, co prawdopodobnie wynikało ze zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Ponieważ jednak wzrost ten mieści się w granicach normalnej zmienności biodostępności

kwasu ibandronowego, nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas jednoczesnego podawania kwasu ibandronowego z antagonistami H<sub>2</sub> lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

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

##### Ciąża

Kwas ibandronowy przeznaczony jest do stosowania u kobiet w wieku pomenopauzalnym i nie należy go podawać kobietom w wieku rozrodczym.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego podczas ciąży. Badania na szczurach wykazały negatywny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Kwasu ibandronowego nie należy stosować podczas ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka ludzkiego. Badania na karmiących szczurach wykazały obecność kwasu ibandronowego w mleku w małych stężeniach, po podaniu dożylnym.

Kwas ibandronowy nie należy stosować podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Brak danych na temat wpływu kwasu ibandronowego u ludzi. W badaniach rozrodczości prowadzonych na szczurach doustne podawanie kwasu ibandronowego zmniejszyło płodność. W badaniach na szczurach badających dożylną drogę podawania kwasu ibandronowego zmniejszyła płodność gdy był podawany w dużych dawkach (patrz punkt 5.3).

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

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłoszonych działań niepożądanych przypuszcza się, że Ibandron nie ma wpływu lub wpływa w minimalnym stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Profil bezpieczeństwa

Do najpoważniejszych zgłaszanych działań niepożądanych należą: wstrząs anafilaktyczny, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości żuchwy, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie gałki ocznej (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te zazwyczaj występują po podaniu pierwszej dawki leku, utrzymują się krótko, charakteryzują się łagodną lub umiarkowaną intensywnością i zwykle ustępują w trakcie leczenia bez potrzeby stosowania leków (patrz „Objawy grypopodobne”).

##### Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono pełną listę znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania doustnego kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę oceniono w grupie 1251 pacjentów w 4 badaniach klinicznych kontrolowanych za pomocą placebo. Większość badanych uczestniczyła wcześniej w głównym trzyletnim badaniu dotyczącym złamań (MF 4411).

W dwuletnim badaniu z udziałem kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą (BM 16549) ogólne bezpieczeństwo kwasu ibandronowego podawanego raz na miesiąc w dawce 150 mg i tego samego kwasu podawanego w dobowej dawce 2,5 mg było podobne. Ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po podaniu kwasu ibandronowego w dawce 150 mg na miesiąc, wynosił 22,7% i 25,0% odpowiednio po jednym roku i dwóch latach. W większości przypadków leczenie kontynuowano.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstotści

występowania MedDRA. Częstość występowania 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące u kobiet w wieku pomenopauzalnym otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc lub dobowej dawce 2,5 mg w III fazie badań BM16549 i MF4411 oraz na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie objawów astmy	Reakcja nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny*†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia widzenia			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia żołądka i jelit *	Zapalenie przełyku, Zapalenie błony śluzowej żołądka, Choroba refluksowa przełyku, Dyspepsja, Biegunka, Ból brzucha, Nudności	Zapalenie przełyku obejmujące owrzodzenia, zwężenie przełyku i dysfagię, Wymioty, Wzdęcia z oddawaniem gazów	Zapalenie dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, Obrzęk twarzy, Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, Rumień wielopostaciowy†, Pęcherzowe zapalenie skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, Bóle mięśni, Bóle mięśniowo-szkieletowe, Skurcze mięśni, Szttywność mięśniowo-szkieletowa	Bóle pleców	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy*†, Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane klasy bisfosfonianów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne*	Uczucie zmęczenia		

\* Patrz niżej

† Stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego*

Pacjenci ze wcześniejszą chorobą układu pokarmowego w wywiadzie, z uwzględnieniem pacjentów z wrzodami żołądka bez niedawnego krwawienia i hospitalizacji, oraz pacjenci z dyspepsją lub refluksem kontrolowanym przy użyciu leków zostali włączeni do badania ze schematem jednej comiesięcznej dawki. U pacjentów tych nie było różnicy w występowaniu działań niepożądanych ze strony górnego odcinka układu pokarmowego przy zastosowaniu dawki 150 mg leku raz na miesiąc w porównaniu do schematu z dobową dawką 2,5 mg.

#### *Objawy grypopodobne*

Do objawów grypopodobnych należą reakcje ostrej fazy i objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, nudności, utrata apetytu i bóle kości.

#### *Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy*

Istnieją doniesienia o przypadkach martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz takie przypadki odnotowano również wśród pacjentów cierpiących na osteoporozę. Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy wiąże się na ogół z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Do czynników ryzyka należą także: rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy i niedostateczna higiena jamy ustnej (patrz punkt 4.4).

#### *Zapalenie oka*

Podczas leczenia kwasem ibandronowym odnotowano przypadki zapalenia oka, jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i zapalenie nadtwardówki. W niektórych przypadkach działania te ustępowały dopiero po przerwaniu leczenia.

#### *Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny*

Istnieją doniesienia o wystąpieniu reakcji anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego, włączając przypadki śmiertelne, u osób 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak jest szczegółowych danych dotyczących przedawkowania kwasu ibandronowego.

Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, przedawkowanie doustnej postaci produktu leczniczego może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania 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: M05BA06

#### Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot, oddziałujących 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 modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie produktu leczniczego u szczurów, psów i małą zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania produktu leczniczego) 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 produktu leczniczego 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 deoksypyridynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I [NTX]).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki produktu po 150 mg w odstępach 28-dniowych, obniżenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano już po 24 godzinach od podania produktu leczniczego (średnie zmniejszenie 28%), przy medianie maksymalnego zmniejszenia stężenia (69%) stwierdzanego 6 dni później. Po zażyciu trzeciej i czwartej dawki średnie maksymalne zmniejszenie stężenia CTX po 6 dniach wynosiło 74% i uległo zmniejszeniu do wartości 56% (mediana) odnotowanej 28 dni po czwartej dawce. Po zaprzestaniu dalszego podawania produktu leczniczego następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

#### Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko

wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

### Kwas ibandronowy 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 (wyjściowa wartość T-score poniżej -2,5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego) kwas ibandronowy w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazał się co najmniej równie skuteczny, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania; ang. Per-protocol Population) w badaniu BM 16549.

Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95% CI]	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania	
	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (n=318)	kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (n=320)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (n=294)	Kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (n=291)
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD w całym bliższym odcinku trzonowym 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]

Ponadto, w analizie prospektywnej po roku ( $p=0,002$ ) oraz po dwóch latach ( $p<0,001$ ) wykazano przewagę kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką 2,5 mg kwasu ibandronowego na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3% pacjentów ( $p=0,005$ ) otrzymujących 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapię), w porównaniu z 84,0% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę. Po dwóch latach, 93,5% ( $p=0,004$ ) oraz 86,4% spośród pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip) u 90,0% ( $p<0,001$ ) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę stwierdzono wartość BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach u 93,4% ( $p<0,001$ ) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę uzyskano wartość BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej wyższą lub równą wartości

wyjściowej.

Przy przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 83,9% ( $p < 0,001$ ) oraz 65,7% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg 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 na miesiąc oraz 2,5 mg na dobę.

### Biochemiczne markery obrotu kostnego

Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) mediana względnej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -76% dla dawki kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc oraz -67% dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg na dobę. Po dwóch latach mediana względnej zmiany wynosiła odpowiednio -68% oraz -62%, w grupie otrzymującej dawkę 150 mg na miesiąc oraz 2,5 mg na dobę.

Po roku u 83,5% pacjentów ( $p = 0,006$ ) otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę potwierdzono reakcję na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie  $\geq 50\%$  od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7% ( $p = 0,002$ ) oraz 65,6% pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg na miesiąc i 2,5 mg na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że kwas ibandronowy 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 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 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 (przestrzegano przerwy między podaniem produktu leczniczego 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 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 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, względem wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
BMD – średnia zmiana względem wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym 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 na dobę (n=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59% (34,5, 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50% (9,49, 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)
BMD – średnia zmiana, względem wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
BMD – średnia zmiana względem wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym 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 kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie kwasu ibandronowego w postaci tabletek w dawce 2,5 mg na dobę spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3% w porównaniu

z grupą placebo i o 6,5% w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8% w szyjce kości udowej, o 3,4% w całym bliższym odcinku trzonowym 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 znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50%.

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

Badania histologiczne preparatów biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

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

Kwas ibandronowy nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak jest 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, a bezwzględna biodostępność wynosiła około 0,6%. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy lek podawany jest z posiłkami lub napojami (innymi niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest o około 90%. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na czczo, na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności 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 w moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l, a odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej, szacowany jest na 40-50%. Lek wiąże się z białkami osocza w 85% - 87% (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

### Metabolizm

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 przebiegu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60% klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

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 wybranych sytuacjach klinicznych

#### *Płeć*

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

#### *Rasa*

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

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

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono niewydolność nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał 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 ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być więc stosowany.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 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 niewydolności nerek).

#### *Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)*

Brak jest 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, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

#### *Działanie mutagenne /rakotwórcze*

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

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenne. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F<sub>1</sub> 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 na dobę i większej stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów

z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg na dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg na dobę u samców i 1,2 mg/kg na dobę u samic. Pozostałe działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Powidon K 25  
Krospowidon (E1202)  
Sodu stearylofumarany  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)  
Dwutlenek tytanu (E171)  
Laktoza jednowodna  
Makrogol 3000 (E1521)  
Triacetyna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

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

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

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

##### Opakowanie bezpośrednie

Jedna lub trzy tabletki powlekane znajdują się w blistrze z trzywarstwowego, twardego, bezbarwnego i przezroczystego PVC/PE/PVdC – folii aluminiowej.

##### Opakowanie zewnętrzne

1 blister w kartonowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

SOPHARMA AD

16, Iliensko shosse str., 1220 Sofia, Bułgaria

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

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

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