

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ossica, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 168,81 mg sodu ibandronianu jednowodnego, co odpowiada 150 mg kwasu ibandronowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Ossica, 150 mg, zawiera 294,69 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym symbolem „M24” po jednej stronie, druga strona bez oznaczeń.

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 produktu leczniczego Ossica to jedna tabletki powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletkę należy przyjmować tego samego dnia każdego miesiąca.

Tabletkę powlekaną produktu leczniczego Ossica, 150 mg, należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na 1 godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub suplementem (włączając wapń).

W przypadku pominięcia dawki, pacjentów należy poinstruować, żeby przyjęli jedną tabletkę produktu leczniczego Ossica 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) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ossica u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek dostosowywanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Populacja dzieci i młodzieży

Ze względu na brak wskazań do stosowania u dzieci poniżej 18 roku życia nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Ossica w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania:

Produkt leczniczy do podawania doustnego.

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Nie należy stosować wody o wysokim stężeniu wapnia. Jeśli istnieje obawa dotycząca potencjalnie wysokiego poziomu wapnia w wodzie z kranu (twarda woda), zalecane jest stosowanie wody butelkowanej z niską zawartością minerałów.
- Po przyjęciu produktu leczniczego Ossica nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt leczniczy Ossica.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia
- Nieprawidłowości w obrębie przełyku, prowadzące do opóźniania jego opróżniania, takie jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ossica należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również należy skutecznie leczyć. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Podrażnienie przewodu pokarmowego

Doustne podawanie bifosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Ossica powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy i 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 instrukcji przyjmowania produktu leczniczego i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Ossica i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, odynofagia, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga czy też jej nasilenie.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie obserwowano większego ryzyka jednakże, to po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano owrzodzenia żołądka i dwunastnicy po stosowaniu doustnych bisfosfonianów, czasami o ciężkim przebiegu z komplikacjami.

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

Martwica kości żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w leczeniu osteoporozy raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z jednocześnie występującymi czynnikami ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ossica zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejącej (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane : kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi

- nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Ossica. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Ossica.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, należy ustalić w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Ossica, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

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

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 przeciążenia. 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.

Zaburzenie czynności nerek

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 294,69 mg laktozy jednowodnej na tabletkę powlekaną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje produktu leczniczego z pożywieniem

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie produktu leczniczego Ossica mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń, w tym mleko i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo). Z tego względu przed przyjęciem produktu leczniczego Ossica pacjenci powinni być na czczo (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymać się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy

Suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie produktu leczniczego Ossica. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed i 1 godziny po przyjęciu produktu leczniczego Ossica nie należy przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

Kwas acetylosalicylowy i leki z grupy NLPZ

Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i bisfosfonianów związane jest z działaniem drażniącym na przewód pokarmowy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych (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 % pacjentów przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora 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 pacjentów przyjmujących tabletkę powlekąną zawierającą 150 mg kwasu ibandronowego, raz na miesiąc, jak i u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym 2,5 mg raz na dobę.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Ossica jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie; nie wolno stosować go u kobiet w okresie 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 u ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Ossica nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany w mleku kobiet karmiących piersią. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Ossica nie należy stosować 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 farmakokinetycznego oraz zgłoszonych działań niepożądanych, można przypuszczać, że ibandronian nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych spośród zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości zuchwy, podrażnienie układu pokarmowego, zapalenie oka (patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” oraz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane są z podaniem pierwszej dawki, trwają krótko, mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i zwykle ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków zaradczych (patrz podpunkt „Objawy grypopodobne”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono pełną listę znanych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego znaczną większość stanowili pacjenci biorący w udział w pilotażowym 3 letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411).

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

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów MeDRA i częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($>1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$) i bardzo rzadko ($<1/10000$), nieznana (częstość nie może być oszacowana 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 kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie przebiegu astmy	Reakcje nadwrażliwości	Reakcje anafilaktyczne/ Wstrząs* †
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokalcemia†		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia żołądka i jelit*	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów	Zapalenie błony śluzowej 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	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Ból pleców	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	Objawy grypopodobne*	Zmęczenie		
---	----------------------	-----------	--	--

*Więcej informacji patrz poniżej

†Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie z uwzględnieniem pacjentów z owrzodzeniami żołądka, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i pacjenci z objawami niestrawności lub refluku, leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących układu pokarmowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg na dobę.

Objawy grypopodobne

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

Martwica kości żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Zapalenie oka

Zdarzenie, 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

U pacjentów leczonych dożylnie kwasem ibandronowym zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej i (lub) 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,

fax: + 48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ossica. Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci produktu leczniczego może spowodować działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie błony śluzowej żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania kwasu ibandronowego należy 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; produkt leczniczy 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 zwiększonego 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 leczniczego u szczurów, psów i małp zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonymi przerwami pomiędzy dawkami) wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej, lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codziennie jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania produktu leczniczego trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelach zwierzęcych 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 leczniczego 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 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 produktu leczniczego 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 złamań związanych z osteoporozą.

Kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc

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

W dwuletnim wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM 16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej $-2,5$ SD (odchylenie standardowe ang. 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 raz na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

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

	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95 % CI]	Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (N=320)	Kwas ibandronowy 2,5 mg raz 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 stawie biodrowym	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 kwasu ibandronowego 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 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 raz na dobę. Po dwóch latach, 93,5 % ($p=0,004$)

oraz 86,4 % spośród pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym stawie biodrowym, u 90 % ($p < 0,001$) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę stwierdzono wartość BMD w całym stawie biodrowym większą 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 raz na dobę uzyskano wartość BMD w całym stawie biodrowym większą lub równą wartości wyjściowej.

Po przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym stawie biodrowym, 83,9 % ($p < 0,001$) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1 % ($p < 0,001$) oraz 70,5 % pacjentów spełniło ten warunek w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Biochemiczne markery obrotu kostnego

Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -76 % dla dawki 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 kwas ibandronowy 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 ≥ 50 % od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7 % ($p = 0,002$) oraz 65,6 % pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM 16549 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 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 produktu leczniczego 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 (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 pacjentów. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powodowało 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

złamaniami 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 wysokości, 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, 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 stawie biodrowym w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy pacjentów, u których początkowy wynik 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 mniejszym niż -2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50% (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD - średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13% (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD - średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym stawie biodrowym) 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 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 stawie biodrowym i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy.

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

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

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

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 5.2)

Kwas ibandronowy nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego też brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla tej populacji.

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 produktu leczniczego w surowicy.

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produkt leczniczy podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem produktu leczniczego 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 produktu leczniczego. 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 z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Produkt leczniczy wiąże się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* w stężeniach

terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalanie

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w stanie nie zmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmienionym 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 produktu leczniczego w układzie kostnym.

Wydaje się, iż droga wydalenia nie obejmuje żadnych znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych biorących udział w wydalaniu innych substancji czynnych. Ponadto, kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie człowieka i nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P450 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.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny.

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem 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 zaburzenie czynności 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 produktu leczniczego 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 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji produktu leczniczego związanej ze zwiększeniem ekspozycji na produkt leczniczy. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności 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

pacjentów farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, dlatego też produktu leczniczego nie należy stosować.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji produktu leczniczego, 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.

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 uwzględnić jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący zaburzenia czynności nerek).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Powidon K 30

Celuloza mikrokrystaliczna (12 i 101)

Krospowidon

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka Opadry II white 85F18422:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol (3350)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry koloru białego (PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierające 1 tabletkę, umieszczone w opakowaniach zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapeszt
Gyömrői út 19-21
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16697

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.08.2015

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

10.11.2022