

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronat Apotex, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci sodu ibandronianu solwatowanego glikolem propylenowym).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane białe lub prawie białe, o kształcie owalnym, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie i „IBA 150” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone 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 to jedna tabletki powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletkę należy przyjmować tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt Ibandronat Apotex należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym tego dnia posiłkiem lub napojem (innym niż woda) (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub suplementem diety (w tym preparaty wapnia).

Należy poinformować pacjentki, że w przypadku pominięcia dawki powinny przyjąć jedną tabletkę produktu Ibandronat Apotex 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym przypomniały sobie o pominiętej dawce, jeśli do następnej dawki zgodnie ze schematem dawkowania zostało więcej niż 7 dni. Następnie należy powrócić do stosowania produktu raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjentki powinny poczekać do dnia przyjęcia tej dawki, a następnie kontynuować stosowanie jednej tabletki raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem.

Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym tygodniu.

Pacjentki powinny stosować suplementację wapnia i (lub) witaminy D, jeśli ich podaż w zawartość jest niewystarczająca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami u pacjentek z osteoporozą. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdej pacjentki indywidualnie, z uwzględnieniem korzyści i potencjalnego ryzyka, wynikającego ze stosowania produktu Ibandronat Apotex, zwłaszcza po co najmniej pięciu i więcej latach terapii.

Szczególne grupy pacjentek

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Ibandronat Apotex u pacjentek z kliresem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjentki w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Ibandronat Apotex nie stosuje się u dzieci w wieku poniżej 18 lat i nie był on badany w tej populacji (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania:

Podanie doustne.

- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej siedzącej lub stojącej. Nie należy popijać wodą o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu występuje wysokie stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosowanie wody butelkowanej o niskiej zawartości soli mineralnych.
- Po przyjęciu produktu Ibandronat Apotex nie należy kłaść się przez godzinę.
- Woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt Ibandronat Apotex.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Ibandronat Apotex należy wyrównać istniejący niedobór wapnia we krwi. Powinny zostać również wyleczone inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentek ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Podrażnienie przewodu pokarmowego

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Ibandronat Apotex 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 lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustne leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, 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 (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Ibandronat Apotex i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, bolesne przełykanie, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga czy też jej nasilenie. Podczas, gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

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

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w leczeniu osteoporozy bardzo rzadko raportowano 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 stosowania preparatu zawierającego kwas ibandronowy 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 współistniejące (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 Ibandronat Apotex. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich

przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Ibandronat Apotex.

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 Ibandronat Apotex, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego raportowano głównie po długotrwałej terapii bisfosfonianami. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego to stosowanie sterydów i chemioterapii i (lub) lokalne czynniki ryzyka, takie jak infekcje lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy ze strony ucha, w tym przewlekłe infekcje 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.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Ibandronat Apotex u pacjentek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje produkt leczniczy - pokarm

Biodostępność kwasu ibandronowego podanego doustnie zmniejsza się zazwyczaj w obecności pokarmu. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie kwasu ibandronowego mogą wpływać zwłaszcza produkty zawierające wapń, w tym mleko i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo). Z tego względu przed zastosowaniem produktu Ibandronat Apotex pacjentki powinny być na czczo (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) oraz powstrzymać się od jedzenia przez godzinę po zastosowaniu produktu (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 jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji w organizmie.

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

Produkty zawierające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą wpływać na wchłanianie kwasu ibandronowego. Z tego powodu nie należy przyjmować innych doustnych produktów leczniczych przez co najmniej 6 godzin przed i 1 godzinę po zastosowaniu produktu Ibandronat Apotex.

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i bisfosfonianów powoduje podrażnienie przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania z kwasem ibandronowym (patrz punkt 4.4).

Antagoniści receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej

W grupie ponad 1500 pacjentek włączonych do badania BM 16549, porównującego miesięczny z dobowym sposobem dawkowania kwasu ibandronowego, 14% i 18% pacjentek stosowało jednocześnie leki z grupy antagonistów receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych pacjentek częstość zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego była podobna zarówno w grupie stosującej kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc, jak i u pacjentów leczonych kwasem ibandronowym 2,5 mg raz na dobę.

U zdrowych ochotników płci męskiej oraz u kobiet po menopauzie dożylnie stosowanie ranitydyny zwiększało biodostępność kwasu ibandronowego o około 20%, prawdopodobnie z powodu zmniejszenia kwasności soku żołądkowego. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach dla prawidłowej zmienności biodostępności kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Ibandronat Apotex, gdy jest on stosowany z antagonistami receptora H₂ lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH soku żołądkowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ibandronat Apotex jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Produktu Ibandronat Apotex nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka kobiet. W badaniach na karmiących samicach szczurów wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu substancji.

Produktu Ibandronat Apotex nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów, wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie gałki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z podaniem pierwszej dawki, zwykle trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i najczęściej ustępują w trakcie kontynuowania terapii bez konieczności stosowania środków leczniczych (patrz poniżej "Choroby grypopodobne").

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiony jest przegląd reakcji niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę badano u 1251 pacjentek uczestniczących w czterech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowiły pacjentki biorące udział w podstawowym 3-letnim badaniu, oceniającym ryzyko złamań (MF 4411).

W dwuletnim badaniu, przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549), ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc był podobny, jak w przypadku stosowania w dawce 2,5 mg raz na dobę. Odsetek pacjentek, u których wystąpiły działania niepożądane wynikające ze stosowania kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc, wynosił po roku i po dwóch latach odpowiednio 22,7% i 25,0%. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) bardzo rzadko ($< 1/10000$) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Nasilenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna / wstrząs*†
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 wynikające ze stosowania 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

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie z uwzględnieniem pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i pacjenci z objawami niestrawności lub refluksu, leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Objawy grypopodobne

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

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

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

Reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej i (lub) wstrząsu anafilaktycznego, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji dotyczących postępowania w przypadku przedawkowania produktu Ibandronat Apotex.

Jednak na podstawie wiedzy o związkach z tej klasy można przypuszczać, że po doustnym przedawkowaniu mogą wystąpić reakcje niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie, jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsja, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie żołądka) i hipokalcemia. Aby związać kwas ibandronowy należy podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy oraz należy leczyć objawowo działania niepożądane. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, zaś pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany, kod ATC: M05B A06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot, które działają wybiórczo na tkankę kostną i selektywnie hamują aktywność osteoklastów, nie wywierając bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje stopniowy przyrost masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu kostnego obrotu metabolicznego 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, wywołanej doświadczalnie przez

zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest także endogenna resorpcja kości, powodując zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano produktu leczniczego.

Wyniki badań na modelach zwierzęcych potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnym inhibitorem aktywności osteoklastów. U szczurów w okresie wzrostu nie wykazano zaburzeń mineralizacji, nawet po zastosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe stosowanie produktu u szczurów, psów i małp zarówno codziennie, jak i w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez stosowania produktu) wiązało się z tworzeniem nowej tkanki kostnej o prawidłowej jakości i o takiej samej lub zwiększonej odporności mechanicznej, nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego stosowanego zarówno w schemacie dawkowania codziennego, jak i w sposób przerywany, z okresem bez przyjmowania produktu trwającym 9-10 tygodni, potwierdzono w badaniu klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronowy skutecznie zapobiegał złamaniom.

W badaniach 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 deoksypyrydynolina, N-końcowe usięciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymywały doustnie w sumie cztery dawki produktu po 150 mg w odstępach 28-dniowych, zmniejszenie stężenia CTX w surowicy wystąpiło już po 24 godzinach od podania pierwszej dawki produktu (mediana zmniejszenia 28%), przy czym medianę maksymalnego zmniejszenia stężenia (69%) odnotowano 6 dni później. Po zastosowaniu trzeciej i czwartej dawki mediana maksymalnego zmniejszenia stężenia CTX po 6 dniach wynosiła 74% i zmniejszyła się do 56%, odnotowanych 28 dni po podaniu czwartej dawki. Po zakończeniu stosowania produktu nastąpiła utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

Skuteczność kliniczna

W celu identyfikacji kobiet z nasilonym ryzykiem wystąpienia złamań związanych z osteoporozą 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.

Kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc

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

W dwuletnim wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM 16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (początkowa wartość *T-score* poniżej -2,5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), kwas ibandronowy stosowany raz na miesiąc w dawce 150 mg był pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) co najmniej równie skuteczny, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości początkowej BMD kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. *total hip*), szyjki kości udowej oraz 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 początkowej % [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 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 raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3% pacjentek ($p=0,005$) stosujących 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc odnotowano wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego większą lub równą wartości początkowej (pacjentki reagujące na leczenie) w porównaniu do 84,0% pacjentek stosujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach reakcja na leczenie wystąpiła u 93,5% ($p=0,004$) pacjentek stosujących 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc oraz u 86,4% pacjentek stosujących 2,5 mg raz na dobę.

W odniesieniu do wartości BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. *total hip*), u 90% ($p<0,001$) pacjentek stosujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7% pacjentek stosujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę odnotowano po roku wartość większą lub równą wartości początkowej. Po dwóch latach u 93,4% ($p<0,001$) pacjentek stosujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4% pacjentek stosujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę wartość BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej była większa lub równa wartości początkowej.

Po przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających zarówno BMD kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 83,9% ($p<0,001$) oraz 65,7% pacjentek stosujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub 2,5 mg raz na dobę zareagowało na leczenie po roku. Po dwóch latach warunek ten spełniło 87,1% ($p<0,001$) oraz 70,5% pacjentek stosujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc lub 2,5 mg raz na dobę.

Biochemiczne markery obrotu kostnego

W każdym z pomiarów przeprowadzonym podczas badania, tj. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach odnotowano klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy. Po roku (pierwotna analiza) mediana względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej wynosiła -76% dla 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc oraz - 67% dla kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach mediana względnej zmiany wynosiła odpowiednio -68% oraz -62% u pacjentek stosujących dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Po roku, u 83,5% pacjentek ($p=0,006$) stosujących kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9% pacjentek stosujących 2,5 mg kwasu ibandronowego na dobę odnotowano reakcję na leczenie (zdefiniowaną jako zmniejszenie $\geq 50\%$ do wartości początkowej). Po dwóch latach zareagowało na leczenie 78,7% ($p=0,002$) oraz 65,6% pacjentek stosujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

Na podstawie wyników badania BM 16549 można przypuszczać, że kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc jest co najmniej tak samo skuteczny w zapobieganiu złamaniom, jak kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym z placebo (MF 4411), wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow, potwierdzonych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie (tabela 3). W badaniu tym oceniano doustne stosowanie 2,5 mg kwasu ibandronowego raz na dobę oraz nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy przyjmowano na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem produktu a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55 do 80 lat, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których wartość 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 wystąpiły 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 pacjentek. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. Ten schemat dawkowania w ciągu 3 lat badania zmniejszył o 62% ($p=0,0001$) występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie. Po dwóch latach odnotowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61% ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się podczas trwania badania. Nie odnotowano żadnych oznak zmniejszenia się tego działania z upływem czasu.

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

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95% CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		62% (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49% (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD - średnia zmiana w stosunku do 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 pacjentek, 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 pacjentek z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*) mniejszym niż -2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59% (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50% (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD - średnia zmiana w stosunku do 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 odnotowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak codzienne stosowanie kwasu ibandronowego było skuteczne w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej $T\text{-score} < -3,0$), w której wystąpiła redukcja 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 kręgosłupa lędźwiowego 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 zwiększyło się o 2,8% w szyjce kości udowej, o 3,4% w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej oraz o 5,5 % w krętarzu.

Wyniki badania biochemicznych markerów obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu i osteokalcyna w surowicy) wykazały oczekiwane zmniejszenie tych parametrów do wartości sprzed menopauzy, z maksymalnym zahamowaniem w okresie 3-6 miesięcy.

Wcześniej, bo już po miesiącu leczenia kwasem ibandronowym w dawce 2,5 mg, wystąpiło znamienne klinicznie zmniejszenie o 50% aktywności biochemicznych markerów resorpcji kości.

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 zaburzeń mineralizacji.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i 5.2)

Produkt Ibandronat Apotex nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem substancji w surowicy.

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i jego stężenie 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 kwasu ibandronowego 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 kwas ibandronowy podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z jego przyjęciem 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 jego biodostępności. Zarówno biodostępność, jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym, niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji substancji czynnej u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki kwasu ibandronowego, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Kwas ibandronowy 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.

Eliminacja

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 nie zmienionym 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 po odpowiednio 3 oraz 8 godzinach 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 kwasu ibandronowego w układzie kostnym.

Jest prawdopodobne, że sposób wydalania produktu nie dotyczy żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków. Ponadto kwas ibandronowy nie hamuje większości 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.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem 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 BM 16549, 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 substancji 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 produktu wynikającej ze zwiększenia ekspozycji na kwas ibandronowy. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Ibandronat Apotex u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, produkt Ibandronat Apotex nie powinien być więc stosowany.

Chorzy 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 kwasu ibandronowego, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u 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 punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych, dotyczących stosowania produktu Ibandronat Apotex w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po zastosowaniu dawek uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom, co ma niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne lub rakotwórcze

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów i królików, którym podawano doustnie kwas ibandronowy, nie stwierdzono występowania żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód ani działania teratogennego. Nie odnotowano działań niepożądanych u potomstwa F₁ szczurów po zastosowaniu dawek co najmniej 35 razy 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 u szczurów były podobne, jak dla całej klasy bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) oraz zwiększenia występowania przypadków odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka tabletki:

Hypromelozą

Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 1 lub 3 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17881

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

02.03.2011

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

12.2017