

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Synthron tabletki powlekane, 50 mg

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci sodu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera 54 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, 9 mm długości i napisem „I9BE” z jednej strony, a z drugiej strony „50”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Ibandronic acid Synthron jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia kwasem ibandronowym powinna być rozpoczynana wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu raka.

#### Dawkowanie

Zalecaną dawką jest 1 tabletki powlekana 50 mg na dobę.

#### *Specjalne populacje*

##### *Niewydolnością wątroby*

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

##### *Niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CL_{cr} \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{cr} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) zalecane jest dostosowanie dawki do jednej powlekanej tabletki zawierającej 50 mg stosowanej co dwa dni.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CLcr <30 ml/min) rekomendowaną dawką jest jedna tabletka powlekana 50 mg podawana raz w tygodniu. Patrz: instrukcje dawkowania powyżej.

#### *Podeszłym*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Ibandronic acid Synthon w postaci tabletek należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i przed przyjęciem pierwszego posiłku lub napoju w ciągu dnia. Analogicznie, należy unikać przyjmowania produktów leczniczych i produktów uzupełniających niedobory (włącznie z wapniem) przed przyjęciem kwasu ibandronowego w tabletkach. Po przyjęciu tabletki należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 30 minut. W trakcie leczenia preparatem Ibandronic acid Synthon można zawsze pić wodę (patrz punkt 4.5). Nie należy używać wody o dużej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest duże stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o małej zawartości soli mineralnych.

- Tabletki należy połykać w całości popijając pełną szklanką wody (180 do 240 ml), kiedy pacjent stoi lub siedzi w pozycji spionizowanej.
- Po przyjęciu produktu Ibandronic acid Synthon pacjenci nie powinni się kłaść przez 60 minut.
- Pacjenci nie powinni żuć, ssać ani rozgniatać tabletek, ponieważ lek może powodować owrzodzenia jamy ustnej lub gardła..
- Jedynym napojem, z którym można przyjmować produkt Ibandronic acid Synthon jest woda.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwości na kwas ibandronowy lub na którykolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.
- Nieprawidłowość 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**

#### *Pacjenci z zaburzeniami tkanki kostnej i gospodarki mineralnej*

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów

ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie, zaleca się stosowanie suplementów wapnia i(lub) witaminy D.

#### *Podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego*

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować lokalne podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, Ibandronic acid Synthron należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustnie 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 ze strony przełyku w stopniu ostrym było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania leku i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy świadczące o możliwości reakcji ze strony przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Ibandronic acid Synthron i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga lub 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.

#### *Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i bisfosfonianów związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego ich stosowania.

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

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt ibandronowego ze wskazań onkologicznych 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 czynnikiem ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia produktem ibandronowego 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 leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
  - nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, 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 ibandronowego. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania leku ibandronowego.

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

#### Martwicę 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 (patrz punkt 4.8).

#### Nietypowe złamania innych kości długich

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie stwierdzano też nietypowe złamania innych kości długich, takich jak kość łokciowa i piszczelowa. Podobnie jak w przypadku nietypowych złamań kości udowej, do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból prodromalny przed wystąpieniem pełnego złamania. W przypadku złamania kości łokciowej może to wynikać z powtarzającego się obciążenia związanego z długotrwałym stosowaniem sprzętu wspomagającego chodzenie (patrz punkt 4.8).

#### Czynność nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Ibandronic acid Synthron. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych produktem Ibandronic acid Synthron zaleca się monitorowanie czynności nerek, stężenia wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy krwi.

#### Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Ibandronic acid Synthron w postaci tabletek zawiera laktozę. 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 tabletek, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Interakcje produkt leczniczy - pokarm

Jest prawdopodobne, że produkty zawierające wapń i inne kationy wielowartościowe (takie jak glin, magnez, żelazo), również mleko i pożywienie, będą współdziałać z wchłanianiem produktu Ibandronic acid Synthron w postaci tabletek. Z tego względu, przyjmowanie takich produktów, włącznie z pożywieniem, musi zostać odroczone o co najmniej 30 minut po doustnym przyjęciu produktu.

Jeśli kwas ibandronowy w postaci tabletek podawany był 2 godziny po standardowym posiłku, biodostępność była zmniejszona o około 75 %. Z tego względu zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin), i należy powstrzymać się od przyjmowania posiłków jeszcze przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki 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.

#### Antagoniści receptora H<sub>2</sub> lub inne produkty lecznicze, które zwiększają pH soku żołądkowego

U zdrowych ochotników płci męskiej oraz u kobiet po menopauzie podawanie dożylnie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20% (jest to w zakresie normalnej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego), prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Jednakże, jeśli kwas ibandronowy podawany jest z antagonistami  $H_2$  lub z innymi lekami zwiększającymi pH w żołądku, nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

#### Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i bisfosfonianów związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Aminoglikozydy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy leków mogą powodować przedłużone obniżenie stężenia wapnia w surowicy. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezarii.

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

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. W badaniach na szczurach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Z tego względu produktu Ibandronic acid Synthron nie należy stosować u kobiet w ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu ibandronowego 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 i zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Ibandronic acid Synthron nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, zapalenie oka, martwica kości szczęki lub żuchwy (patrz część „Opis wybranych działań niepożądanych” oraz punkt 4.4). Leczenie było najczęściej związane ze spadkiem stężenia wapnia w surowicy do zakresu poniżej zwykłego (hipokalcemia), po którym występowała niestrawność.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych produktu z 2 podstawowych badań III fazy (Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 286 pacjentów leczonych produktem Ibandronic acid Synthron 50 mg podawanym doustnie), oraz z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ( $>1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  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. Reakcje niepożądane zgłaszane dla doustnego podania produktu ibandronowego**

| Rodzaj układu lub narząd            | Często                                                  | Niezbyt często                                                                                                   | Rzadko            | Bardzo rzadko                                                                                | Częstość nieznana |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |                                                         | Niedokrwistość                                                                                                   |                   |                                                                                              |                   |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |                                                         |                                                                                                                  |                   | Nadwrażliwość†, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczynioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/wstrząs†** | Zaostrzenie astmy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipokalcemia**                                          |                                                                                                                  |                   |                                                                                              |                   |
| Zaburzenia układu nerwowego         |                                                         | Parestezje, zaburzenia smaku                                                                                     |                   |                                                                                              |                   |
| Zaburzenia oka                      |                                                         |                                                                                                                  | Zapalenie oczu†** |                                                                                              |                   |
| Zaburzenia żołądka i jelit          | Zapalenie przełyku, ból brzucha, niestrawność, nudności | Krwawienie, owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka, zaburzenia połykania, suchość błony śluzowej jamy ustnej |                   |                                                                                              |                   |

| Rodzaj układu lub narząd                          | Często  | Niezbyt często                                                      | Rzadko                                                  | Bardzo rzadko                                                                                                                                                               | Częstość nieznana                                      |
|---------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |         | Świąd                                                               |                                                         | Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†                                                                                             |                                                        |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |         |                                                                     | Nietypowe złamanie podkrętarzowe i trzonu kości udowej† | Martwica kości szczęki lub żuchwy †**<br><br>Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) † | Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa |
| Zaburzenia nerek i układu moczowych               |         | Azotemia (mocznica)                                                 |                                                         |                                                                                                                                                                             |                                                        |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia | Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobny, złe samopoczucie, ból |                                                         |                                                                                                                                                                             |                                                        |
| Badania                                           |         | Podwyższone stężenie hormonów przytarczyc we krwi                   |                                                         |                                                                                                                                                                             |                                                        |

\*\* Dodatkowe informacje – patrz poniżej.

† Działanie niepożądane stwierdzone w okresie porejestacyjnym.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Hipokalcemia*

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki często towarzyszy zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy, nie wymagające postępowania leczniczego. Stężenie wapnia w surowicy może obniżyć się do wartości poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych.



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

#### *Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej*

*Pomimo że patofizjologia jest niepewna, dowody pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko nietypowych złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej podczas długotrwale stosowanej terapii bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, zwłaszcza po upływie trzech do pięciu lat stosowania. Ryzyko bezwzględne nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości długiej (działanie niepożądane bisfosfonianów) pozostaje bardzo niskie.*

#### *Zapalenie oka*

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

#### *Reakcja anafilaktyczna/wstrząs*

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego. Jednakże, przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować wystąpienie objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak podrażnienie żołądka, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie lub owrzodzenie żołądka. Aby związać kwas ibandronowy, należy podawać mleko i produkty zobojętniające. Mając na uwadze ryzyko podrażnienia przełyku, nie należy wywoływać wymiotów, a chory powinien pozostać w pozycji całkowicie spionizowanej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów, grupy związków, które swoiście oddziałują na kość. Ich wybiórcze działanie na tkankę kostną wynika z dużego powinowactwa bisfosfonianów do składników mineralnych kości. Działanie bisfosfonianów polega na hamowaniu aktywności osteoklastów; chociaż dokładny mechanizm ich działania jest nadal nie wyjaśniony.

#### Działanie farmakodynamiczne

W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy przeciwdziała niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, guzy lub wyciągi z guza. Hamowanie endogennej resorpcji kości zostało także udokumentowane w badaniach kinetycznych, w których zastosowano <sup>45</sup>Ca oraz w badaniach nad uwalnianiem znakowanej radioaktywnie tetracykliny wbudowanej uprzednio do kośćca.

W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nasiloną resorpcją kości, która nie jest zrównoważona odpowiednim kościotworzeniem. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostne choroby nowotworowej.

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do kości wykazano, że istnieje zależny od dawki hamujący wpływ na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości, i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości przez podawanie kwasu ibandronowego w postaci tabletek w dawce 50 mg, oceniane było w dwóch randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy, trwających 96 tygodni.

Pacjentki z rakiem piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grup otrzymujących placebo (277 pacjentek) lub do grup otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 50 mg (287 pacjentek). Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

#### *Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędom punktem końcowym w tych badaniach był wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (ang. Skeletal Morbidity Period Rate - SMPR). Był to złożony punkt końcowy, na który składały się następujące zdarzenia związane z kośćcem (ang. Skeletal Related Events - SRE):

- napromienianie kości w celu leczenia złamań/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgow
- złamania inne niż kręgi.

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu może być potencjalnie związanych. Dlatego też, do celów tej analizy zdarzenia mnogie były liczone tylko raz w każdym 12 tygodniowym okresie czasu. Zbiorcze dane z tych badań wykazały znamienne korzyść ze stosowania kwasu ibandronowego w dawce 50 mg doustnie, w porównaniu do placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) ( $p=0,041$ ). Obserwowano 38% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń

związanych z kośćcem (SRE) w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,62;  $p = 0,003$ ). Wyniki badania dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2 Skuteczność (pacjentki z rakiem piersi z przerzutami do kości)**

|                              | Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE) |            |           |
|------------------------------|----------------------------------------------|------------|-----------|
|                              | Placebo<br>n=277                             | Kwas n=287 | Wartość p |
| SMPR (na 1 pacjenta rocznie) | 1,15                                         | 0,99       | $p=0,041$ |
| Ryzyko względne SRE          | -                                            | 0,62       | $p=0,003$ |

*Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Wykazano znamiennej statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania kwasu ibandronowego w dawce 50 mg w porównaniu do placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania, i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych w porównaniu do placebo. Do pogorszenia jakości życia i stanu sprawności ogólnej wg WHO dochodziło znamienne rzadziej w grupie chorych otrzymujących kwas ibandronowy niż w grupie otrzymującej placebo. Stężenia markera resorpcji kostnej CTx (teloptyd C-końcowy uwolniony z cząsteczki kolagenu typu I) w moczu były znamienne zmniejszone w grupie chorych otrzymujących preparat kwas ibandronowy w porównaniu do placebo. Zmniejszenie stężeń CTx w moczu było znamienne skorelowane z pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności SMPR Kendal -tau-b ( $p < 0,001$ ). Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (pacjentki z rakiem piersi z przerzutami do kości)**

|                                    | Placebo n =<br>277 | Kwas<br>ibandronowy 50<br>mg n = 287 | Wartość p   |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------|
| Bóle kostne*                       | 0,20               | -0,10                                | $p < 0,001$ |
| Zużycie leków przeciwbólowych*     | 0,85               | 0,60                                 | $p = 0,019$ |
| Jakość życia*                      | -26,8              | -8,3                                 | $p = 0,032$ |
| Stopień sprawności ogólnej wg WHO* | 0,54               | 0,33                                 | $p = 0,008$ |
| Stężenie CTx w moczu**             | 10,95              | -77,32                               | $p = 0,001$ |

\*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną.

\*\*Mediana zmiany między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i 5.2)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kwasu ibandronowego u dzieci i

młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Absorpcja kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybka. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu osiągnęte były w ciągu 0,5 do 2 godzin (mediana 1 godzina) u pacjentów na czczo, a bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 0,6%. Stopień absorpcji jest zmniejszony, jeśli lek przyjmuje się razem z pożywieniem lub napojami (innymi niż woda). Biodostępność jest zmniejszona o około 90%, jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest ze standardowym śniadaniem w porównaniu z biodostępnością obserwowaną u pacjentów na czczo. Jeśli lek przyjmuje się 30 minut przed posiłkiem, zmniejszenie dostępności biologicznej wynosi około 30%. Nie obserwuje się znaczącego zmniejszenia w biodostępności, jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest na 60 minut przed posiłkiem.

Biodostępność jest zmniejszona o około 75%, jeśli kwas ibandronowy w postaci tabletek podawany było 2 godziny po standardowym posiłku. Dlatego też zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (minimum 6 godzin), i aby powstrzymać się od przyjmowania posiłków przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki leku (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy jest szybko wiązany przez kości lub wydzielany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a ilość dawki docierającej do kości oszacowano na 40-50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 87% przy stężeniach terapeutycznych, i z tego względu interakcje z innymi produktami leczniczymi spowodowane wypieraniem są mało prawdopodobne.

### Metabolizm

Brak dowodów na to, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt lub ludzi.

### Eliminacja

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z krążenia w wyniku absorpcji przez kości (szacowanej na 40-50%), a pozostała część jest eliminowana w postaci nie zmienionej przez nerki. Niewchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest eliminowana w postaci nie zmienionej z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60 godzin. Jednakże, stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio, po podaniu dożylnym lub doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest niski, o średnich wartościach w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50-60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensiem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensiem całkowitym a klirensiem nerkowym odzwierciedla wychwyt przez kości.

Wydaje się, że droga wydalania produktu przez nerki nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych

izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

#### Farmakokinetyka u szczególnych populacji pacjentów

##### *Płeć*

Dostępność biologiczna oraz farmakokinetyka kwasu ibandronowego są podobne u mężczyzn i kobiet.

##### *Rasa*

Brak dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic w działaniu kwasu ibandronowego u rasy azjatyckiej i rasy kaukaskiej. Dostępne są jedynie nieliczne dane dotyczące pacjentów pochodzenia afrykańskiego.

##### *Zaburzenie czynności nerek*

Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CLcr). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $CLcr \leq 30$  ml/min) otrzymujących doustnie 10 mg kwasu ibandronowego na dobę przez 21 dni, stężenia w osoczu były 2-3 razy wyższe niż w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek ( $CLcr \geq 80$  ml/min). Całkowity klirens kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek był zmniejszony do 44 ml/min w porównaniu do 129 ml/min u osób z prawidłową funkcją nerek. Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek ( $CLcr > 30$  ml/min). U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CLcr \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CLcr \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CLcr < 30$  ml/min) zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

##### *Niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)*

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydzielania przez nerki i wychwyt do kości. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% w stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamienego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

##### *Podeszłym (patrz punkt 4.2)*

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Jako że czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący zaburzeń czynności nerek).

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

Brak danych dotyczących stosowania produktu Ibandronic acid Synthron u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne

dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, z wykazano, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku

#### *Mutagenność/potencjalna rakotwórczość*

Nie obserwowano oznak potencjalnej rakotwórczości. Badania genotoksyczności nie dostarczyły dowodów na wpływ kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność dla płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie lub doustnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników po 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 zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów leczniczych (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 u szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

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

#### Otoczka tabletki Opadry II white o składzie:

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol /PEG 3350  
Talk (E553b)  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata (Blistry OPA/ Aluminium /PVC/ Aluminium)  
3 lata (Blistry PVC/PVDC/ Aluminium)

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168, 210 tabletek.

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168, 210 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Synthon BV,  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen,  
Holandia

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21834

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwiecień 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 kwiecień 2017

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

25 Czerwiec 2025