

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Aurovitas, 150 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (*Acidum ibandronicum*) (w postaci sodu ibandronianu jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, z wytłoczoną literą „X” po jednej stronie i liczbą „78” po drugiej stronie, o wymiarach 13,60 mm x 6,60 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletką powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletkę należy przyjmować tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt leczniczy Ibandronic Acid Aurovitas należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub preparatem uzupełniającym (włączając preparaty wapnia).

Pacjenci powinni być poinstruowani żeby w przypadku pominięcia dawki przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym pacjent przypomni 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 punkt 4.4 i punkt 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia, u każdego pacjenta indywidualnie uwzględniając korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkt 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.

##### *Pacjenci z zaburzeniem 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).

##### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas u dzieci poniżej 18 lat nie jest właściwe i nie badano produktu Ibandronic Acid Aurovitas w tej populacji (patrz punkt 5.1 i punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody (180 ml do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Nie należy używać wody o dużej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu występuje wysokie stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o małej zawartości soli mineralnych.
- Po zażyciu produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt leczniczy Ibandronic Acid Aurovitas.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na ryzyko owrzodzeń błony śluzowej 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 przez co najmniej 60 minut pozycji stojącej lub siedzącej

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

##### Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ibandronic Acid Aurovitas należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Należy skutecznie leczyć również inne zaburzenia

metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

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 Ibandronic Acid Aurovitas należy stosować ostrożnie 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 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 leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, biegunka, 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 leków należy zachować ostrożność.

#### Martwica kości szczęki i (lub) 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 kwasem ibandronowym zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka. Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ, u pacjenta należy uwzględnić 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, poddawania się rutynowym kontrolnym badaniom stomatologicznym i natychmiastowego zgłaszania wszelkich

objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, nieogojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Ibandronic Acid Aurovitas. W okresie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania gdy bliski jest termin podania produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas.

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 Ibandronic Acid Aurovitas, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów obserwowano 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 długotrwanie 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 małym 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 kwasu ibandronowego u chorych z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

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

#### Interakcje produkt leczniczy - żywność

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

#### Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie kwasu ibandronowego. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed przyjęciem kwasu ibandronowego i co najmniej 1 godziny po jego przyjęciu nie należy przyjmować żadnych doustnych leków.

#### Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

Ze względu na to, że stosowanie zarówno kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jak i bisfosfonianów jest związane z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.4).

#### Antagoniści receptora H<sub>2</sub> lub inhibitory pompy protonowej

W grupie ponad 1500 chorych włączonych do badania BM16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14% i 18% chorych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub> lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych chorych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u chorych leczonych kwasem ibandronowym w dawce 150 mg raz na miesiąc jak i u chorych leczonych kwasem ibandronowym - 2,5 mg raz na dobę.

W grupach zdrowych ochotników płci męskiej i kobiet po menopauzie stwierdzono, że dożylnie 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 Ibandronic Acid Aurovitas stosowanego z antagonistami receptora H<sub>2</sub> lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

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

### Ciąża

Produkt leczniczy Ibandronic Acid Aurovitas należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku 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).

Ryzyko u ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas nie należy stosować w czasie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka ludzkiego. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym.

Produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas 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 leczniczego (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 leczniczy Ibandronic Acid Aurovitas nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna - wstrząs anafilaktyczny, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie gałki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zwykle trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i najczęściej ustępują w trakcie kontynuowania terapii bez konieczności stosowania środków leczniczych (akapit „Choroby grypopodobne”).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiony jest pełen wykaz znanych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzy letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411).

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM16549) ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych 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 poniżej z zastosowaniem systemu 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) częstość 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 stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy 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		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna - wstrząs anafilaktyczny*†
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 i (lub) żuchwy * † Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *	Zmęczenie		

\*Więcej informacji patrz poniżej

† Zaobserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz 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 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 do obrotu 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 ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

#### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas. Jednak, na podstawie wiedzy o substancjach z tej grupy, można oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci produktu leczniczego może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, niestrawność, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas należy podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy a 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; lek 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 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 przeprowadzone na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie produktu leczniczego u szczurów, psów i małp zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania produktu leczniczego) wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codzienne jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania produktu leczniczego trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego [takich jak deoksyperydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)].

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki produktu po 150 mg w odstępach 28 dniowych, zmniejszenie 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 wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

### Kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc

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

W dwuletnim wielośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2,5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), kwas ibandronowy w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazał się co najmniej równie skuteczny, co 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 w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania *ang. Per-protocol Population*) w badaniu BM16549.

	Dane po roku z badania BM16549		Dane po dwóch latach z badania BM16549	
	kwasy ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	kwasy ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (N=320)	kwasy ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	kwasy ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (N=291)
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95% CI]				
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]

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 większą 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip), 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej.

Po przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 83,9% ( $p<0,001$ ) oraz 65,7% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg 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  $\geq 50\%$  od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7% ( $p=0,002$ ) oraz 65,6% pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczna w zapobieganiu występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 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 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 powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62% ( $p=0,0001$ ). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61% ( $p=0,0006$ ). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ( $p=0,056$ ). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

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

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

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg 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, 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3 roku	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. *BMD T-score*) wynosił mniej niż - 2,5. Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95% CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*) mniejszym niż - 2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3 roku	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej i o 5,5% w krętarzu.

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy Ibandronic Acid Aurovitas 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 leku w surowicy.

### Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie leku w osoczu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki, jeśli nie przekracza ona 50 mg podanych doustnie, powyżej tej dawki wzrost stężenia jest większy, niż proporcjonalny w stosunku do dawki. Największe stężenie leku w osoczu osiągnięto w czasie od 0 do 2 godzin (mediana – 1 godzina) po podaniu na czczo; całkowita biodostępność wynosiła około 0,6%. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy lek podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest 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 leku. Zarówno biodostępność, jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym, niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

### Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50%. Lek wiąże się z białkami osocza w 85%-87% (ocena na podstawie badań *in vitro* w 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 niezmiennym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmiennym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czułości próbki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiągają 10% wartości szczytowych w 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 leku w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

### Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

#### *Płeć*

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

#### *Rasa*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

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

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w osoczu 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 zmniejszył się odpowiednio o 67%, 77% i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u 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, leku nie należy więc stosować.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)*

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakiegokolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

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

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ibandronic Acid Aurovitas w tych grupach wiekowych.

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

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

#### *Genotoksyczność lub rakotwórczość*

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

#### *Szkodliwy wpływ na reprodukcję*

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego szkodliwego działania na płód czy działania teratogennego.

Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa szczurów F1 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 odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-25)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon (typ B)

Sodu stearylofumarany

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza 2910

Triacetyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

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

Tabletki powlekane Ibandronic Acid Aurovitas pakowane są w blistry z folii PVC/PE/PVdC/Aluminium, w opakowania po 1, 3 lub 50 tabletek.

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 lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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