
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Noridem 6mg/6 mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 6 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (*Acidum ibandronicum*) w postaci 6,75 mg sodu ibandronianu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Sód (mniej niż jeden mmol na dawkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ibandronic Acid Noridem jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- zapobieganiu zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u chorych na raka piersi z przerzutami do kości
- leczeniu hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową z przerzutami lub bez

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Ibandronic Acid Noridem powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Produkt Ibandronic Acid Noridem powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawka powinna zostać podana we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Braknie ma jest danych opisujących krótkotrwałą infuzję u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 mL/min. Lekarz przepisujący lek powinien sprawdzić informacje dotyczące dawki i sposobu podania w tej grupie pacjentów w punkcie *Pacjenci z niewydolnością nerek* (patrz punkt 4.2).

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ibandronic Acid Noridem pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony 0,9% roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/mL (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. U pacjentów z osteolitycznymi przerzutami do kości konieczne jest zazwyczaj stosowanie mniejszych dawek niż u chorych z humoralną postacią hiperkalcemii. U większości pacjentów z nasiloną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin* ≥ 3 mmol/l lub ≥ 12 mg/dl) wystarczającą dawką pojedynczą jest dawka 4 mg. U pacjentów z umiarkowaną hiperkalcemią (skorygowane o stężenie albumin stężenie wapnia w surowicy < 3 mmol/l lub < 12 mg/dl) dawka skuteczna wynosi 2 mg. Największą stosowaną w badaniach klinicznych dawką było 6 mg, lecz zastosowanie takiej dawki nie zwiększa skuteczności leczenia.

*Należy zauważyć, że stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin obliczane jest w następujący sposób:

$$\begin{array}{l} \text{Stężenie wapnia w surowicy} \\ \text{skorygowane o stężenie} \\ \text{albumin (mmol/l)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l)} - [0,02 \times \\ \text{stężenie albumin (g/l)}] + 0,8 \end{array}$$

Lub

$$\begin{array}{l} \text{Stężenie wapnia w surowicy} \\ \text{skorygowane o stężenie} \\ \text{albumin (mg/dl)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \\ \text{stężenie albumin (g/dl)}] \end{array}$$

Aby stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin wyrażone w mmol/l przeliczyć na mg/dl, należy wartość w mmol/l pomnożyć przez 4.

W większości przypadków podwyższone stężenie wapnia w surowicy może ulec obniżeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne podwyższenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin do wartości powyżej 3 mmol/l) po podaniu dawek 2 mg i 4 mg wynosiła 18-19 dni. Po podaniu dawki 6 mg mediana czasu do nawrotu wynosiła 26 dni.

U ograniczonej liczby chorych (50 pacjentów) podano drugi wlew produktu z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

Ibandronic Acid Noridem koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być podawany we wlewie dożylnym w ciągu 2 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawek leku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ($CL_{Cr} \geq 50$ i < 80 mL/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($CL_{Cr} \geq 30$ i < 50 mL/min) lub ciężką niewydolnością nerek ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) leczenie skierowane na prewencję zdarzeń kostnych w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości powinno być prowadzone zgodnie z zaleconym poniżej dawkowaniem (patrz punkt 5.2):

Klirens kreatyniny (mL/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu ¹ i czas ²
$50 \leq CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 mL / 15 minut
$30 \leq CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 mL / 1 godzinę
< 30	2 mg (2 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 mL / 1 godzinę

¹ 0,9 % roztwór chlorku sodu lub 5 % roztwór glukozy

² Podawanie co 3 do 4 tygodni

Nie badano stosowania 15-minutowego wlewu u pacjentów nowotworowych z $CL_{Cr} < 50$ mL/min.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ibandronic Acid Noridem u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Zawartość fiolki jest używana do:

- zapobiegania zdarzeniom kostnym – należy dodać do 100 mL izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 mL 5% roztworu dekstrozy i podawać w ciągu

co najmniej 15 minut. Patrz także sekcję powyżej dla pacjentów z niewydolnością nerek

- leczenia hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór – należy dodać do 500 mL izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 mL 5% roztworu dekstrozy i podawać w ciągu 2 godzin

Do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, bez obecności cząstek. Produkt Ibandronic Acid Noridem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. Należy zawsze upewnić się, że produkt Ibandronic Acid Noridem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipokalcemia

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

Należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego przed rozpoczęciem leczenia produktem Ibandronic Acid Noridem u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości.

U wszystkich pacjentów ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i(lub) witaminy D.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

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

Odpowiednie wsparcie medyczne i urządzenia monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne, gdy podawany jest produkt Ibandronic Acid Noridem w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Ibandronic Acid Noridem i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Ibandronic Acid Noridem 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 Ibandronic Acid Noridem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i

stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

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

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejącej (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane 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 Ibandronic Acid Noridem. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania leku Ibandronic Acid Noridem.

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

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenia 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 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.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu ibandronowego. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych produktem Ibandronic Acid Noridem zaleca się monitorowanie czynności nerek, stężenia wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy krwi (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać nadmiernego nawadniania pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności serca.

Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt Ibandronic Acid Noridem jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużenie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemia.

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 Noridem 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 niskich stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Ibandronic Acid Noridem 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 Noridem 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, nietypowe złamania kości udowej, zapalenie oka, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy (patrz część "Opis wybranych reakcji niepożądanych" oraz punkt 4.4).

Leczenia hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór najczęściej jest związane ze wzrostem temperatury ciała. Rzadziej zgłaszany jest spadek stężenia wapnia w surowicy poniżej normy (hipokalcemia). W większości przypadków nie jest wymagane specyficzne leczenie i objawy ustępują po kilku godzinach / dniach. W zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości, leczenie najczęściej jest związane z osłabieniem następującym po wzroście temperatury ciała i bólu głowy.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych produktu z podstawowych badaniach III fazy (leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem: 311 pacjentów leczonych produktem ibandronowego 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 152 pacjentów leczonych produktem ibandronowego 6 mg), 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

	smaku	korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe	
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oczu†**
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota	
Zaburzenia serca	Blok odnogi pęczka przedsionko- wo- komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo- naczyniowe, kołatanie serca	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, dyspepsja, ból żołądkowo- jelitowy, zaburzenia ze strony zębów	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie	Zespół Stevensa- Johnsona†, rumień wielopostaciow y†, pęcherzowe

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów	Nietypowe złamania podkrętarzo we i trzonu kości udowej†	zapalenie skóry† Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy†** Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) †
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa Ból w miednicy	
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, objawy grypopodobne**, obrzęki obwodowe, osłabienie, pragnienie	Obniżona temperatura ciała	
Badania	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Uraz, ból w miejscu podania	

**Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano w po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

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

Objawy grypopodobne

Obserwowano objawy grypopodobne takie jak gorączka, dreszcze, bóle kości i (lub) bóle mięśni. W większości przypadków nie wymagały one swoistego leczenia i ustępowały po kilku godzinach/ dniach.

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.

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 Departament Monitorowania Niepożądanych, Działów Produktów Leczniczych Urzędu, Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów, Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem produktem Ibandronic Acid Noridem w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby. Jeśli wystąpi istotna klinicznie hipokalcemia, należy ją skorygować, podając dożylnie glukonian wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06.

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 niewyjaśniony.

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 ⁴⁵Ca 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.

Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

W badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii towarzyszącej chorobie nowotworowej wykazano, że hamujące działanie kwasu ibandronowego na osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową, a szczególnie na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię, charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia w moczu.

W zakresie zalecanych dawek terapeutycznych, w badaniach klinicznych dotyczących chorych, u których wyjściowe skorygowane o albuminy stężenie wapnia w surowicy wynosiło $\geq 3,0$ mmol/l, po odpowiednim nawodnieniu, obserwowano następujące odsetki odpowiedzi z odnośnymi przedziałami ufności.

Dawka kwasu ibandronowego	% pacjentów z odpowiedzią	90% przedziału ufności
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

W tej grupie pacjentów po zastosowaniu powyższych dawek, mediana czasu do uzyskania normalizacji stężenia wapnia w surowicy wynosiła 4 do 7 dni. Mediana

czasu do wystąpienia nawrotu (ponowne zwiększenie skorygowanego o albuminy stężenia wapnia w surowicy powyżej 3,0 mmol/l) wynosiła od 18 do 26 dni.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości

W badaniach klinicznych dotyczących chorych na raka 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 produktu ibandronowego w dawce 6 mg dożylnie oceniane było w jednym randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy, trwającym 96 tygodni. Chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 chorych) lub do grupy otrzymującej produkt ibandronowego w dawce 6 mg (154 chore). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu 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 innych niż kręgi kości

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu, mogło być związane ze sobą. Dlatego też, incydenty mnogie były liczone do celów tej analizy tylko raz. Dane z tego badania wykazały znamienne korzyść ze stosowania produktu ibandronowego w dawce 6 mg dożylnie, w porównaniu do placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) z uwzględnieniem czynnika czasu ($p=0,004$). Liczba zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) była także znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej produkt ibandronowego w dawce 6 mg i obserwowano 40 % redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,6; $p = 0,003$). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Skuteczność (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)

Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)

Placebo

n=158
ibandronowego 6 mg
n=154
Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)
1,48
1,19
p=0,004
Liczba zdarzeń (na pacjenta)
3,64
2,65
p=0,025
Ryzyko względne SRE
-
0,60
p=0,003

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Wykazano znamiennej statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania produktu ibandronowego w dawce 6 mg dożylnie w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Do pogorszenia jakości życia dochodziło znamienne rzadziej w grupie otrzymującej ibandronowego niż w grupie otrzymującej placebo. Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)

Placebo
n=158
Ibandronowego 6 mg
n=154
Wartość p
Bóle kostne*
0,21
-0,28
p< 0,001
Zużycie leków przeciwbólowych*

0,90

0,51

p=0,083

Jakość życia*

-45,4

-10,3

p=0,004

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

U chorych leczonych produktem ibandronowego obserwowano znaczące obniżenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i deoksypirydynolina), które było znamienne statystycznie w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

W badaniu obejmującym 130 pacjentek z rozsianym rakiem piersi, porównywano bezpieczeństwo stosowania produktu ibandronowego podawanego we wlewie w ciągu 1 godziny z bezpieczeństwem jego stosowania po podaniu we wlewie w ciągu 15 minut. Nie stwierdzono różnic wartości wskaźników czynności nerek. Ogólna charakterystyka zdarzeń niepożądanych po podaniu kwasu ibandronowego w 15-minutowym wlewie była zgodna ze znaną charakterystyką bezpieczeństwa po stosowaniu dłuższych czasów wlewu. Nie stwierdzono także żadnych zagrożeń związanych ze stosowaniem 15-minutowego czasu wlewu.

Nie badano 15-minutowego czasu wlewu u pacjentów z chorobą nowotworową i z klirensem kreatyniny < 50 mL/min.

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ibandronic Acid Noridem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu w 2 godzinnych wlewach kwasu ibandronowego w dawkach 2 mg, 4 mg i 6 mg, parametry farmakokinetyczne są proporcjonalne do podanej dawki.

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 powodu wzajemnego wypierania są mało prawdopodobne.

Metabolizm

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

Eliminacja

Zakres obserwowanych wyznaczonych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz wyznaczony 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. Nie obserwowano gromadzenia leku w organizmie, podczas podawania kwasu ibandronowego dożylnie, raz na 4 tygodnie przez 48 tygodni chorym z przerzutami nowotworowymi do kości.

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 klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyty przez kości.

Wydaje się, że droga wydalania nerkowego produktu 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 w specjalnych populacjach chorych

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 chorych pochodzenia afrykańskiego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CLcr). U osób z ciężką niewydolnością nerek (średni szacowany CLcr = 21,2 mL/min) skorygowana względem dawki średnia wartość AUC_{0-24h} była zwiększona o 110% w porównaniu do zdrowych ochotników. W klinicznym badaniu farmakologicznym WP18551 po jednorazowej dożylniej dawce 6 mg (15-minutowy wlew), średnia wartość AUC_{0-24} wzrosła o 14% i 86% odpowiednio u pacjentów z łagodną (średni szacunkowy CLcr=68,1 mL/min) i umiarkowaną (średni szacunkowy CLcr=41,2 mL/min) niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych ochotników (średni szacunkowy CLcr=120 mL/min). Nie zaobserwowano wzrostu średniej wartości C_{max} u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, natomiast zaobserwowano jej zwiększenie o 12% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. 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) leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozlanego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z 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 wydzielenia przez nerki i wychwytu do kości. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawek u chorych z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamiennego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

Pacjenci w podeszłym wieku (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 niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania produktu ibandronowego u chorych 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 ustalono, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku.

Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dostarczyły dowodów na wpływ kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność u płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie. 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 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 szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności produkt Ibandronic Acid Noridem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub 5 % roztworem glukozy.

Nie należy mieszać produktu Ibandronic Acid Noridem z roztworami zawierającymi wapń.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu gotowego do użycia przez 24 godziny podczas przechowywania w lodówce oraz w temperaturze 25°C, po rozcieńczeniu produktu w 0,9 % roztworze chlorku sodu lub 5 % roztworze glukozy do uzyskania stężenia wynoszącego 0,012 mg/mL.

Po rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca lek, i nie powinny być one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego przed sporządzeniem roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kwas ibandronowy 6 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5 i 10 fiolek (fiolka 6 mL z bezbarwnego szkła typu I). Fiolka jest zamknięta korkiem z gumy kauczukowej.

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 produktu leczniczego do środowiska.

Do jednorazowego użycia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3
Office 115, CY-1065 Nikozja, Cypr

8. NUMERPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22076

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

02/09/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27/01/2017