

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Accord, 2 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Ibandronic Acid Accord, 6 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

1 fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).  
Klarowny, bezbarwny roztwór

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Kwas ibandronowy jest wskazany 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 kwasem ibandronowym powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.

Kwas ibandronowy 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. Nie ma danych opisujących krótkotrwałą infuzję u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Lekarz przepisujący produkt powinien sprawdzić informacje dotyczące dawki i sposobu podania w tej grupie pacjentów w punkcie *Pacjenci z niewydolnością nerek* poniżej.

*Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową*

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy uwzględnić 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\*  $\geq 3$  mmol/l lub  $\geq 12$  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:

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l) = Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) – [0,02 x stężenie albumin (g/l)] + 0,8

**lub**

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl) = Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl) + 0,8 x [4 – stężenie albumin (g/dl)]

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 preparatu z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia. Ibandronic Acid Accord w postaci koncentratu 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 (CLcr  $\geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CLcr  $< 30$  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 <sup>1</sup> i czas <sup>2</sup>
50 ≤ CL <sub>Cr</sub> < 80	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
30 ≤ CL <sub>Cr</sub> < 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

<sup>1</sup> 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

<sup>2</sup> Podawanie co 3 do 4 tygodni

Nie badano stosowania 15-minutowego wlewu u pacjentów nowotworowych z CL<sub>Cr</sub> < 50 ml/min.

*Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

*Populacja dzieci i młodzieży*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### Sposób podania

Do podawania dożylnego.

Zawartość fiolki jest używana do:

- zapobiegania zdarzeniom kostnym - dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu dekstrozy i podaje w ciągu co najmniej 15 minut. Patrz także sekcję powyżej dla pacjentów z niewydolnością nerek
- leczenia hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór - dodaje się do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu dekstrozy i podaje w ciągu 2 godzin

Do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, bez obecności cząstek. Ibandronic Acid Accord w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym.

Należy zawsze upewnić się, że kwas ibandronowy 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 kwasem ibandronowym 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 Accord w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Ibandronic Acid Accord i rozpocząć odpowiednie leczenie.

### Martwica kości szczęki lub żuchwy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o bardzo rzadkich przypadkach martwicy kości szczęki lub żuchwy u pacjentów, którym podawano kwas ibandronowy ze wskazań onkologicznych (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia lub nowego cyklu leczenia należy odroczyć u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka, zaleca się wykonanie badania stomatologicznego i zabiegów stomatologii zachowawczej oraz przeprowadzenie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia u pacjenta martwicy kości szczęki lub żuchwy, należy uwzględnić następujące czynniki:

- siłę działania produktu leczniczego hamującego resorpcję kości (ryzyko jest większe przy silniejszych związkach), drogę podania (ryzyko jest większe po podaniu pozajelitowym) i skumulowaną dawkę leku działającego na resorpcję kości,
- nowotwór złośliwy, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie), palenie tytoniu,
- leczenie skojarzone z zastosowaniem: kortykosteroidów, chemioterapii, inhibitorów angiogenezy, radioterapii głowy i szyi,
- nieodpowiednią higienę jamy ustnej, chorobę przyzębia, niedopasowane protezy zębowe, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcję zębów.

Wszystkich pacjentów należy zachęcać, aby podczas leczenia kwasem ibandronowym należycie dbali o higienę jamy ustnej, poddawali się rutynowym kontrolnym badaniom stomatologicznym i natychmiast zgłaszali wszelkie objawy w obrębie jamy ustnej, m.in. ruchomość zębów, ból lub obrzęk, nieogójące się owrzodzenie lub obecność wydzieliny. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać wyłącznie po starannym ich rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podaniu kwasu ibandronowego.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki lub żuchwy, powinien zostać ustalony w oparciu o ścisłą współpracę lekarza prowadzącego ze stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki lub żuchwy. Do czasu ustąpienia tego stanu oraz, o ile jest to możliwe, zminimalizowania jego czynników ryzyka należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia kwasem ibandronowym.

### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie w związku z długotrwałym leczeniem. Do potencjalnych czynników ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należą: stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe

czynniki ryzyka, m.in. zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy wziąć pod uwagę u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy w obrębie ucha, 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.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu kwasu ibandronowego. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych kwasem ibandronowym 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 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 leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tj. właściwie nie zawiera sodu.

### **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, ponieważ obie grupy substancji mogą obniżyć stężenie wapnia w surowicy przez dłuższy czas. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemii.

#### **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 kwasu ibandronowego 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 Ibandronic Acid Accord 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 kwas ibandronowy 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, martwica kości szczęki lub żuchwy i zapalenie oka (patrz część „Opis wybranych reakcji niepożądanych” oraz punkt 4.4).

Leczenie 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 badań III fazy (leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem: 311 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości:

152 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym (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 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 reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Reakcje niepożądane zgłaszane dla dożylnego podania kwasu ibandronowego**

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Zakażenia	Zapalenie pęcherza, zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakowe jamy ustnej			
Nowotwory łagodne i złośliwe i niespecyficzne		Łagodny nowotwór skóry			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość, nieprawidłowy skład krwi			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość†, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczynioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/wstrząs†**	Zaostrzenie astmy†
Zaburzenia endokrynologiczne	Zaburzenia przytarczyc				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia**	Hipofosfatemia			
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenie snu, lęk, chwiejność uczuciowa			
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica,			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		parestezja okołoustna, omamy węchowe.			
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaćma		Zapalenie oka †**		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		Głuchota			
<b>Zaburzenia serca</b>	Blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kołatanie serca			
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka, wymioty, dyspepsja, bóle żołądkowo-jelitowe, zaburzenia dotyczące zębów	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Kamica żółciowa			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie		Zespół Stevensa-Johnsona †, rumień wielopostaciowy †, pęcherzowe zapalenie skóry †	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów, bóle kości		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu	Martwica kości szczęki lub żuchwy †** Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (reakcja	



Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
			kości udowej†	niepożądana związana ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Ból w obrębie miednicy			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka, objawy grypopodobne**, obrzęki obwodowe, osłabienie, pragnienie	Obniżona temperatura ciała			
<b>Badania</b>	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Uraz, ból w miejscu podania			

\*\* Więcej informacji patrz poniżej

†Zidentyfikowano po wprowadzeniu leku do obrotu

#### Opis wybranych reakcji 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 lub żuchwy*

Donoszono o przypadkach martwicy kości szczęki lub żuchwy, przeważnie u pacjentów onkologicznych leczonych produktami leczniczymi, które hamują resorpcję kości, m.in. kwasem ibandronowym (patrz punkt 4.4). Przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy zgłaszano po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu.

### *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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem kwasem ibandronowym 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

#### 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.

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.

#### 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 kwasu 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 kwas ibandronowy w dawce 6 mg (154 chore). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

#### *Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędowym 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 kwasu 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 kwas ibandronowy 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	Kwas ibandronowy 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 kwasu 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 kwas ibandronowy 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	Kwas ibandronowy 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 kwasem ibandronowym 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 kwasu 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 klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu ibandronowego 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 z powodu wzajemnego wypierania są mało prawdopodobne.

### Biotransformacja

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 klirensiem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensiem całkowitym a klirensiem 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 ( $CL_{Cr} \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min), leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozlanego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### *Chorzy 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 wydzielania 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.

#### *Chorzy 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 młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)*

Brak danych dotyczących stosowania kwasu 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  
Trójwodny octan sodu  
Kwas octowy lodowaty  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie należy mieszać preparatu Ibandronic Acid Accord w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji z roztworami zawierającymi wapń.

## 6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu:

Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy wykazano w temperaturze od 25°C i 2°C do 8°C przez 36 godziny. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca lek. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie roztworu miało miejsce w jałowych, kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana (typu I) o pojemności 6 ml zamknięta korkiem z gumy etyleno-tetrafluoroetylenowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off koloru lawendowego. Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z 2 ml koncentratu.

Fiolka szklana (typu I) o pojemności 6 ml zamknięta korkiem z gumy etyleno-tetrafluoroetylenowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off koloru różowego. Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek z 6 ml koncentratu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hiszpania

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

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 19 listopad 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017 r

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

05.01.2023

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>