

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iasibon 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka z 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 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.
Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Iasibon jest wskazany u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Iasibon powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3 - 4 tygodnie. Dawkę należy podać w infuzji w czasie nie krótszym niż 15 minut.

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana tylko 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* (patrz punkt 4.2).

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iasibon pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony 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 pacjentów 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:

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

Lub

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

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 zwiększone stężenie wapnia w surowicy może ulec zmniejszeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie 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 pacjentów (50 pacjentów) podano drugą infuzję produktu leczniczego z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

Iasibon 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 dostosowanie dawek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ($\text{CLCr} \geq 50$ i < 80 ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($\text{CLCr} \geq 30$ i < 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ($\text{CLCr} < 30$ 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 ¹ i czas ²
$50 \leq \text{CLCr} < 80$	6 mg	(6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
$30 \leq \text{CLCr} < 50$	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-minutowej infuzji u pacjentów z rakiem z $\text{CLCr} < 50$ 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 produktu leczniczego Iasibon 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. Produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. Należy zawsze upewnić się, że produkt Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Iasibon i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Martwica kości szczęki lub żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki 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 kwasem ibandronowym zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

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

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Iasibon. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Iasibon.

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 Iasibon, 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 zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań.

Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (patrz punkt 4.8).

Nietypowe złamania innych kości długich

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Iasibon. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u pacjentów leczonych produktem Iasibon 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 produktu 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

Iasibon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od 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, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużenie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. 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 produktu Iasibon nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Iasibon 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 lasibon 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 ustępowały 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 kwas ibandronowy 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 152 pacjentów leczonych produktem kwas ibandronowy 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) 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 Zdarzenia 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 naczyńioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/ wstrząs†**	Zaostrzenie astmy†
Zaburzenia endokrynologiczne	Zaburzenia przytarczyczne				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia**	Hipofosfatemia			
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenie snu, lęk, chwiejność uczuciowa			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe.			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota			
Zaburzenia serca	Blok odnogi pęczka przedsionkowo-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 wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki lub żuchwy†**, martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa
Zaburzenia nerek i dróg		Zatrzymanie moczu,			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
moczowych		torbiel nerkowa			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		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 po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki może towarzyszyć 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

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

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

Zapalenie oka

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

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem produktem leczniczym Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne produktu, 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 swoście 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, retynoidy, 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 pacjentów, 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 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

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

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem 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. Pacjenci z rakiem piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 pacjentów) lub do grupy otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg (154 pacjentów). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

- 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 oraz, 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 (pacjenci z rakiem 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 kwasu ibandronowego niż w grupie otrzymującej placebo. Tabela zestawienia wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (pacjenci z rakiem 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 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym obserwowano znaczące obniżenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i deoksypirydynolina), które było znamienne statystycznie w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

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

Nie badano 15-minutowej infuzji u pacjentów z chorobą nowotworową i z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu w 2 godzinnych infuzjach 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 % w 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 pacjentom 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 wychwyt 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 pacjentów

Płeć

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

Rasa

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

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-minutowa infuzja), 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 pacjentów 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 wychwyty do kości. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawek u pacjentów

z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87 % w stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do 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).

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Iasibon u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, ustalono, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie produktu.

Mutagenność lub 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 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 leczniczy Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub 5 % roztworem glukozy.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Iasibon z roztworami zawierającymi wapń.

6.3 Okres ważności

5 lata

Po rekonstytucji: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rekonstytucją. Po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt i nie powinny być one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że odtworzenie roztworu miało miejsce w aseptycznych kontrolowanych i walidowanych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iasibon 1 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 ampulkę (ampułka 2 ml ze szkła typu I).

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy ograniczyć do minimum usuwanie środków farmaceutycznych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

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

EU/1/10/659/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 styczeń 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iasibon 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 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.
Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Iasibon jest wskazany u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Iasibon powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawkę należy podać w infuzji w czasie nie krótszym niż 15 minut.

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana tylko 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* (patrz punkt 4.2).

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iasibon pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony 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 pacjentów 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:

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

Lub

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

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 zwiększone stężenie wapnia w surowicy może ulec zmniejszeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie 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 pacjentów (50 pacjentów) podano drugą infuzję produktu leczniczego z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

Iasibon 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 dostosowanie dawek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ($\text{CLcr} \geq 50$ i < 80 ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($\text{CLcr} \geq 30$ i < 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ($\text{CLcr} < 30$ 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 ¹ i czas ²
$50 \leq \text{CLcr} < 80$	6 mg	(6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
$30 \leq \text{CLcr} < 50$	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-minutowej infuzji u pacjentów z rakiem z $\text{CLCr} < 50$ 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 produktu leczniczego Iasibon 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. Produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. Należy zadbać, aby produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie został podany 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 Iasibon 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 Iasibon w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Iasibon i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Martwica kości szczęki lub żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki 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 kwasem ibandronowym zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

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

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub nieogojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Iasibon. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Iasibon.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki 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 Iasibon, 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 zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań.

Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (patrz punkt 4.8).

Nietypowe złamania innych kości długich

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Iasibon. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u pacjentów leczonych produktem Iasibon 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 produktu 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

Iasibon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od 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, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużenie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. 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 produktu Iasibon nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Iasibon 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 lasibon 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 leczenie 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 ustępowały 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 kwas ibandronowy 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 152 pacjentów leczonych produktem kwas ibandronowy 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) 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 Zdarzenia niepożądane zgłaszane dla dożylnego podania produktu kwas ibandronowy

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	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe.			
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota			
Zaburzenia	Blok odnogi	Niedokrwienie			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
serca	pęczka przedsionkowo-komorowego	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 wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki lub żuchwy†**, martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból w miednicy			
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, objawy grypopodobne*, obrzęki obwodowe, osłabienie,	Obniżona temperatura ciała			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	pragnienie				
Badania	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotrans-peptydazy, 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 po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki może towarzyszyć 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

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

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

Zapalenie oka

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

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem produktem leczniczym Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne produktu, 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 swoście 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, retynoidy, 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 kościotwórczym. 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 pacjentów, 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 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

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

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem 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. Pacjenci z rakiem piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 pacjentów) lub do grupy otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg (154 pacjentów). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

- 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 oraz, 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 (pacjenci z rakiem 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 znamienne 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 ibandronowego niż w grupie otrzymującej placebo. Tabelaaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (pacjenci z rakiem 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 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym obserwowano znaczące obniżenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i deoksypirydynolina), które było znamienne statystycznie w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

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

Nie badano 15-minutowej infuzji u pacjentów z chorobą nowotworową i z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu w 2 godzinnych infuzjach 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 % w 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 zależny 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 pacjentom 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 wychwyt 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 pacjentów

Płeć

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

Rasa

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

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-minutowa infuzja), 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 pacjentów 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 pacjentów z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% w stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamiennej 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).

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Iasibon u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, ustalono, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie produktu.

Mutagenność lub 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 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 leczniczy Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub 5% roztworem glukozy.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Iasibon z roztworami zawierającymi wapń.

6.3 Okres ważności

5 lata
Po rekonstytucji: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rekonstytucją. Po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt i nie powinny być one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że odtworzenie roztworu miało miejsce w aseptycznych kontrolowanych i walidowanych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iasibon 2 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 ampulkę (ampulka 4 ml ze szkła typu I).

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy ograniczyć do minimum usuwanie środków farmaceutycznych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

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

EU/1/10/659/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 styczeń 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iasibon 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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.
Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Iasibon jest wskazany u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Iasibon powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3 - 4 tygodnie. Dawkę należy podać w infuzji w czasie nie krótszym niż 15 minut.

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana tylko 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* (patrz punkt 4.2).

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iasibon pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony 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 pacjentów 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:

$$\begin{aligned} \text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l)} &= \text{Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l)} - [0,02 \times \text{stężenie albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{Lub} \\ \text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)} &= \text{Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{stężenie albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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 zwiększone stężenie wapnia w surowicy może ulec zmniejszeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie 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 pacjentów (50 pacjentów) podano drugą infuzję produktu leczniczego z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

Iasibon 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 dostosowanie dawek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ($\text{CLcr} \geq 50$ i < 80 ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($\text{CLcr} \geq 30$ i < 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ($\text{CLcr} < 30$ 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 ¹ i czas ²
$50 \leq \text{CLcr} < 80$	6 mg	(6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
$30 \leq \text{CLcr} < 50$	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-minutowej infuzji u pacjentów z rakiem z $\text{CLCr} < 50$ 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 produktu leczniczego Iasibon 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. Produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. Należy zawsze upewnić się, że produkt Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Iasibon i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Martwica kości szczęki lub żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki 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 kwasem ibandronowym zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

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

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Iasibon. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Iasibon.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki 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 Iasibon, 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 zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań.

Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (punkt 4.8).

Nietypowe złamania innych kości długich

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Iasibon. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u pacjentów leczonych produktem Iasibon 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 produktu 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

Iasibon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od 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, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużenie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. 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 produktu Iasibon nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Iasibon 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

plodności. Badania dotyczące plodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie plodności 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 lasibon 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 leczenie 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 ustępowały 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 kwas ibandronowy 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 152 pacjentów leczonych produktem kwas ibandronowy 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) 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 Zdarzenia niepożądane zgłaszane dla dożylnego podania produktu kwas ibandronowy

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 naczyńioruchowy†, 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	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe.			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota			
Zaburzenia serca	Blok odnogi pęczka przedsionkowo-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 wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki lub żuchwy†**, martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) †	Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa
Zaburzenia nerek i dróg		Zatrzymanie moczu,			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
moczowych		torbiel nerkowa			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		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 po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki może towarzyszyć 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

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

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

Zapalenie oka

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

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem produktem leczniczym Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne produktu, 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 swoście 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, retynoidy, 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 pacjentów, 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 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

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

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem 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. Pacjenci z rakiem piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 pacjentów) lub do grupy otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg (154 pacjentów). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

- 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 oraz, 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 (pacjenci z rakiem 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 kwasu ibandronowego niż w grupie otrzymującej placebo. Tabela zestawienia wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (pacjenci z rakiem 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 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym obserwowano znaczące obniżenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i deoksypirydynolina), które było znamienne statystycznie w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

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

Nie badano 15-minutowej infuzji u pacjentów z chorobą nowotworową i z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu w 2 godzinnych infuzjach 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 % w 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 pacjentom 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 wychwyt 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 pacjentów

Płeć

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

Rasa

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

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-minutowa infuzja), 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 pacjentów 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 pacjentów

z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87 % w stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do 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).

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Iasibon u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, ustalono, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie produktu.

Mutagenność lub 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 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 leczniczy Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub 5 % roztworem glukozy.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Iasibon z roztworami zawierającymi wapń.

6.3 Okres ważności

5 lata

Po rekonstytucji: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rekonstytucją. Po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt i nie powinny być one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że odtworzenie roztworu miało miejsce w aseptycznych kontrolowanych i walidowanych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iasibon 6 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek (fiolka 9 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej).

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy ograniczyć do minimum usuwanie środków farmaceutycznych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

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

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 styczeń 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iasibon 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera 0,86 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)..

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Iasibon jest wskazany u dorosłych do zapobiegania zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem leczniczym Iasibon powinna być rozpoczynana wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zalecaną dawką jest 1 tabletki powlekana 50 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) rekomendowaną dawką jest jedna tabletki powlekana 50 mg podawana raz w tygodniu. Patrz: instrukcje dawkowania powyżej.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Populacja dzieci i młodzieży

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

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt Iasibon w postaci tabletek należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i przed przyjęciem pierwszego posiłku lub napoju w ciągu dnia. Analogicznie, należy unikać przyjmowania leków i preparatów uzupełniających niedobory (włącznie z wapniem) przed przyjęciem produktu Iasibon w tabletkach. Po przyjęciu tabletki należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 30 minut. W trakcie leczenia produktem Iasibon można zawsze pić wodę (patrz punkt 4.5). Nie należy używać wody o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest wysoki poziom wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iasibon należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie, zaleca się stosowanie suplementów wapnia i (lub) witaminy D.

Podrażnienie przewodu pokarmowego

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

U pacjentów otrzymujących doustnie leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony przełyku w stopniu ostrym było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania produktu i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się

objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania produktu (patrz punkt 4.2).

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

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

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

Martwica kości szczęki lub żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy szczęki 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 kwasem ibandronowym zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

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

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Iasibon. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Iasibon.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki 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 Iasibon, 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 zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań.

Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (punkt 4.8).

Nietypowe złamania innych kości długich

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

Czynność nerek

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

Rzadkie schorzenia dziedziczne

Produkt Iasibon w postaci tabletek zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje produkt leczniczy

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

Jeśli produkt leczniczy Iasibon w postaci tabletek podawany był 2 godziny po standardowym posiłku, biodostępność była zmniejszona o około 75%. Z tego względu zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin), i należy powstrzymać się od przyjmowania posiłków jeszcze przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki leku (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

Antagoniści receptora H₂ lub inne produkty lecznicze, które zwiększają pH soku żołądkowego.

U zdrowych ochotników płci męskiej oraz u kobiet po menopauzie podawanie dożylnie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20% (jest to w zakresie normalnej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego), prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwasności soku żołądkowego. Jednakże, jeśli produkt leczniczy Iasibon podawany jest z antagonistami H₂ lub z innymi lekami zwiększającymi pH w żołądku, nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

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

Aminoglikozydy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużone obniżenie stężenia wapnia w surowicy. 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 produktu leczniczego Iasibon nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu leczniczego Iasibon 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 Iasibon nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

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

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($> 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Reakcje niepożądane zgłaszane dla doustnego podaniu kwasu ibandronowego

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość †, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczyń i ruchowy†, reakcja anafilaktyczna/wstrząs†**	Zaostrzenie astmy†
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia**				
Zaburzenia układu nerwowego		Parestezja, zaburzenia smaku			
Zaburzenia oka			Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie przełyku, ból brzucha, niestrawność, nudności	Krwawienia, owrzodzenia dwunastnicy, zapalenie żołądka, zaburzenia połykania, suchość w ustach			
Zaburzenia		Świąd		Zespół	

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

**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, nie wymagające postępowania leczniczego. Stężenie wapnia w surowicy może obniżyć się do wartości poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych.

Martwica kości szczęki lub żuchwy

Raportowano przypadki martwicy szczęki lub żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

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

Zapalenie oka

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

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości przez podawanie kwasu ibandronowego w postaci tabletek w dawce 50 mg, oceniane było w dwóch randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy, trwających 96 tygodni. Pacjenci z rakiem piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grup otrzymujących placebo (277 pacjentów) lub do grup otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 50 mg (287 pacjentów). Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

- 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 oraz, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu może być potencjalnie związanych. Dlatego też, incydenty mnogie były liczone do celów tej analizy tylko raz w każdym 12 tygodniowym okresie czasu. Zbiorcze dane z tych badań wykazały znamienne korzyść ze stosowania kwasu ibandronowego w dawce 50 mg doustnie, w porównaniu do placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) ($p = 0,041$). Obserwowano 38 % redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,62; $p = 0,003$). Wyniki badania dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Skuteczność (pacjenci z rakiem piersi z przerzutami do kości)

	Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)		
	Placebo n = 277	Kwas ibandronowy 50 mg n = 287	Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Ryzyko względne SRE	-	0,62	$p = 0,003$

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

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

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

*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną.

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

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

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

Dystrybucja

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy jest szybko wiązany przez kości lub wydzielany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a ilość dawki docierającej do kości oszacowano na 40-50 % dawki krążącej. Wiązanie z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 87 % w 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

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

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz czułości metody oznaczania, lecz końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60

godzin. Jednakże, stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio, po podaniu dożylnym lub doustnym.

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach pacjentów

Płeć

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

Rasa

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ekspozycja na kwas ibandronowy u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek jest związana z klirensem kreatyniny (CLcr). U osób z ciężką niewydolnością nerek (CLcr $\geq$ 30 ml/min) otrzymujących doustnie 10 mg kwasu ibandronowego na dobę przez 21 dni obserwowano stężenia leku w osoczu 2-3 razy wyższe niż u osób z prawidłową czynnością nerek (CLcr $\geq$ 80 ml/min). Całkowity klirens kwasu ibandronowego był zmniejszony do 44 ml/min u osób z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z 129 ml/min u osób z prawidłową funkcją nerek (CLcr $\geq$ 50 i $<$ 80 ml/min). Modyfikacja dawki nie jest potrzebna u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr $\geq$ 30 i $<$ 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CLcr $<$ 30 ml/min) rekomendowana jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów 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 konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87 % w stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamienego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

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).

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Iasibon u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, z wykazano, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie produktu.

Mutagenność lub 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 dla płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie lub doustnie. 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 naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Skrobia ziemniaczana żelowana
Dibehenian glicerolu
Krzemionka koloidalna bezwodna

Powłoka tabletki:

Laktoza jednowodna
Makrogol 4 000
Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iasibon w postaci tabletek powlekanych 50 mg dostarczany jest w poliamid/Al/PVC – aluminium blistrach zawierających 3, 6, 9, 28 lub 84 tabletek, pakowane w pudełka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne 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 w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy ograniczyć do minimum usuwanie środków farmaceutycznych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

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

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 styczeń 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwy i adresy wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

Tabletki powlekane

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

i

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Rodopi
Grecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iasibon 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny oraz woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 ampłka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie, do infuzji po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C (w lodówce).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/659/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Iasibon 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Iasibon 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy
podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iasibon 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny oraz woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 ampułka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie, do infuzji po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C (w lodówce).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/659/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Iasibon 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Iasibon 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy
podanie *iv*.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iasibon 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny oraz woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
5 fiolek
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie, do infuzji po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem.. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C (w lodówce).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Iasibon 6 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Iasibon 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy
podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iasibon 50 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tabletka zawiera także laktozę. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
3 tabletki powlekane
6 tabletek powlekanych
9 tabletek powlekanych
24 tabletki powlekane
48 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Nie ssać, nie żuć ani nie rozgniatać tabletek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Iasibon 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iasibon 50 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pharmathen S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pon.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Nd.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iasibon 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać
- Należy zwrócić się do lekarza farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iasibon
3. Jak stosować Iasibon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Iasibon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje

Iasibon zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Iasibon jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania

Iasibon może być również przepisany w przypadku podwyższonego stężenia wapnia w surowicy spowodowanego nowotworami.

Działanie leku Iasibon polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega dalszemu osłabianiu kości.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU IASIBON

Kiedy nie stosować leku Iasibon

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku wymienionych w punkcie 6.
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało małe stężenie wapnia w surowicy

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych powyżej objawów. Przed zastosowaniem leku Iasibon należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w razie wątpliwości.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki lub żuchwy (uszkodzenie kości szczęki lub żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących kwas ibandronowy z powodu

schorzeń związanych z chorobą nowotworową, po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki lub żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiekolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Iasibon.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Iasibon.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki lub żuchwy.

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie ibandronianem zgłaszano ponadto nietypowe złamania kości długich, takich jak kość przedramienia (łokciowa) i kość piszczelowa. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból w miejscu złamania przed wystąpieniem pełnego złamania.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Iasibon:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany.
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D, wapnia lub innego zaburzenia przemiany mineralnej.
- w przypadku występowania choroby nerek.
- jeśli pacjent ma problemy z sercem i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów

Przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych odnotowano w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Jeżeli u pacjenta wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować leku Iasibon u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Iasibon

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Iasibon może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Iasibon.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje antybiotyk z grupy aminoglikozydów, np. gentamycynę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania aminoglikozydów i leku Iasibon, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Iasibon u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Iasibon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

Iasibon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Iasibon

Stosowanie leku

- Lek Iasibon podawany jest przez lekarza lub personel medyczny który ma doświadczenie w leczeniu raka.
- Lek Iasibon podawany jest w postaci wlewu dożylnego.

Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Iasibon. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że dawka leku Iasibon jest właściwa.

Ile leku należy przyjąć

Lekarz określi ilość leku Iasibon, jaką pacjent będzie otrzymywał w zależności od choroby. Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 6 ampulek (6 mg) co 3 - 4 tygodnie, w postaci wlewu dożylnego trwającego nie krócej niż 15 minut.

Jeśli z powodu nowotworu występuje zwiększone stężenie wapnia we krwi, zalecana dawka to pojedyncze podanie 2 ampulek (2 mg) lub 4 ampulek (4 mg), zależnie od ciężkości choroby. Lek należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego ponad dwie godziny. Powtórzenie dawki może być rozważane w przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia lub nawrotu choroby.

Lekarz może dostosować dawkę i czas trwania wlewu, jeśli pacjent ma chore nerki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1 000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki lub żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki lub żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki lub żuchwy).
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, wraz z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu, reakcji alergicznej (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne
- ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

Częstość nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- atak astmy

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobolewania mięśni oraz stawów. Te objawy zwykle ustępują w ciągu kilku godzin lub dni. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakkolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wzrost temperatury ciała
- ból żołądka lub ból brzucha, niestrawność, nudności, wymioty lub biegunka (luźne stolce)
- niski poziom wapnia lub fosforanów we krwi
- zmiany wyników badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy lub kreatyniny
- zaburzenia serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
- ból kości lub mięśni
- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- problemy skórne
- problemy dotyczące zębów

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- drżenia, dreszcze
- niska temperatura ciała (hipotermia)
- zaburzenia w naczyniach krwionośnych mózgu (zaburzenia mózgowo-naczyniowe)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym kołatanie serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, żylaki)
- zmiany w wynikach badań krwi (anemia)
- zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi

- zatrzymanie płynu i obrzęk (obrzęk limfatyczny)
- obrzęk płuc
- problemy dotyczące żołądka takie jak, zapalenie żołądka i jelit lub zapalenie żołądka
- kamienie żółciowe
- niemożność oddania moczu, zapalenie pęcherza
- migrena
- nerwobóle, zaburzenia korzonków nerwowych
- głuchota
- zwiększona wrażliwość na dźwięk, zmiany smaku, węchu
- trudności w przełykaniu
- owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg, („zapalenie warg”), pleśniawki
- świąd lub drętwienie wokół ust
- ból w okolicy miednicy, upławy, świąd lub ból pochwy
- łagodny rozrost skóry
- utrata pamięci
- zaburzenia snu, lęk, chwiejność uczuciowa, zmiany nastroju,
- wysypka skórna
- wypadanie włosów
- ból w miejscu podania
- utrata masy ciała
- torbiel nerkowa (woreczek wypełniony płynem w nerce).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#)*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iasibon

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie po wyrazie EXP. Data ważności oznacza ostatni dzień miesiąca
- Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce)
- Nie stosować tego leku jeśli zauważy się, że roztwór nie jest przejrzysty lub że zawiera cząstki

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iasibon

- Substancją czynną jest kwas ibandronowy. Jedna ampułka z 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej)
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny oraz wodę do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Iasibon i co zawiera opakowanie

Iasibon jest w postaci bezbarwnego, przejrzystego roztworu. Iasibon 1 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 ampulkę (ampułka 2 ml ze szkła typu I).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

Wytwórca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland

Pharmathen S.A.

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Latvija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Dawkowanie: Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3 - 4 tygodnie. Dawkę należy podać we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

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:

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 z rakiem z $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest zazwyczaj w warunkach szpitalnych. Dawka leku określana jest przez lekarza, który bierze pod uwagę poniższe czynniki.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Iasibon pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. 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 (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin < 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:

$$\begin{aligned} \text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l)} &= \text{Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l)} - [0,02 \times \text{stężenie albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{lub} \\ \text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)} &= \text{Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{stężenie albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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 zwiększenie 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.

Sposób i droga podania

Lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym.

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5 % roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5 % roztworu glukozy; należy podawać przez 2 godziny.

Uwaga

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można mieszać wyłącznie z izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub z 5% roztworem glukozy. Roztworów zawierających wapń nie należy mieszać z lekiem Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, bez obecności cząstek.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki "Jak przechowywać lek Iasibon").

Iasibon koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być zawsze podawany w postaci infuzji dożylnej. Należy zawsze upewnić się, że produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

Częstość podawania

W celu leczenia hiperkalcemii spowodowanej nowotworem, lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podaje się zazwyczaj w pojedynczym wlewie.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, infuzje leku Iasibon powtarzane są w odstępach 3-4 tygodniowych.

Czas trwania leczenia

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

U chorych na raka piersi z przerzutami do kości wlewy leku Iasibon powinny być podawane co 3-4 tygodnie. W badaniach klinicznych leczenie kontynuowano do 96 tygodni.

Przedawkowanie

Jak dotąd brak jest doświadczeń związanych z ostrym zatruciem lekiem Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hipokalcemii (bardzo małe stężenia wapnia w surowicy), należy ją skorygować przez dożylne podanie glukonianu wapnia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iasibon 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać
- Należy zwrócić się do lekarza farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iasibon
3. Jak stosować Iasibon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Iasibon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje

Iasibon zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Iasibon jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania

Iasibon może być również przepisany w przypadku podwyższonego stężenia wapnia w surowicy spowodowanego nowotworami.

Działanie leku Iasibon polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega dalszemu osłabianiu kości.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU IASIBON

Kiedy nie stosować leku Iasibon

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku wymienionych w punkcie 6.
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych powyżej objawów. Przed zastosowaniem leku Iasibon należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w razie wątpliwości.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki lub żuchwy (uszkodzenie kości szczęki lub żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących kwas ibandronowy z powodu schorzeń związanych z chorobą nowotworową, po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki lub żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiekolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Iasibon.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Iasibon.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki lub żuchwy.

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie ibandronianem zgłaszano ponadto nietypowe złamania kości długich, takich jak kość przedramienia (łokciowa) i kość piszczelowa. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból w miejscu złamania przed wystąpieniem pełnego złamania.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Iasibon:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany.
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D, wapnia lub innego zaburzenia przemiany mineralnej.
- w przypadku występowania choroby nerek.
- jeśli pacjent ma problemy z sercem i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów

Przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych odnotowano w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Jeżeli u pacjenta wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować leku Iasibon u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Iasibon

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Iasibon może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Iasibon.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje antybiotyk z grupy aminoglikozydów, np. gentamycynę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania aminoglikozydów i leku Iasibon, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Iasibon u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Iasibon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

Iasibon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Iasibon

Stosowanie leku

- Lek Iasibon podawany jest przez lekarza lub personel medyczny który ma doświadczenie w leczeniu raka
- Lek Iasibon podawany jest w postaci wlewu dożylnego

Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Iasibon. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że dawka leku Iasibon jest właściwa.

Ile leku należy przyjąć

Lekarz określi ilość leku Iasibon, jaką pacjent będzie otrzymywał w zależności od choroby.

Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 3 ampulek (6 mg) co 3 - 4 tygodnie, w postaci wlewu dożylnego trwającego nie krócej niż 15 minut.

Jeśli z powodu nowotworu występuje zwiększone stężenie wapnia we krwi, zalecana dawka to pojedyncze podanie 1 ampulki (2 mg) lub 2 ampulek (4 mg), zależnie od ciężkości choroby. Lek należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego ponad dwie godziny. Powtórzenie dawki może być rozważane w przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia lub nawrotu choroby.

Lekarz może dostosować dawkę i czas trwania wlewu, jeśli pacjent ma chore nerki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1 000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki lub żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki lub żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki lub żuchwy).
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, wraz z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu, reakcji alergicznej (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne
- ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

Częstość nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- atak astmy

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i poboлевания mięśni oraz stawów. Te objawy zwykle ustępują w ciągu kilku godzin lub dni. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakkolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wzrost temperatury ciała
- ból żołądka lub ból brzucha, niestrawność, nudności, wymioty lub biegunka (luźne stolce)
- niski poziom wapnia lub fosforanów we krwi
- zmiany wyników badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy lub kreatyniny
- zaburzenia serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
- ból kości lub mięśni
- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- problemy skórne
- problemy dotyczące zębów

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- drżenia, dreszcze
- niska temperatura ciała (hipotermia)
- zaburzenia w naczyniach krwionośnych mózgu (zaburzenia mózgowo-naczyniowe)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym kołatanie serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, zylaki)
- zmiany w wynikach badań krwi (anemia)
- zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi
- zatrzymanie płynu i obrzęk (obrzęk limfatyczny)
- obrzęk płuc
- problemy dotyczące żołądka takie jak, zapalenie żołądka i jelit lub zapalenie żołądka

- kamienie żółciowe
- niemożność oddania moczu, zapalenie pęcherza
- migrena
- nerwobóle, zaburzenia korzonków nerwowych
- głuchota
- zwiększona wrażliwość na dźwięk, zmiany smaku, węchu
- trudności w przełykaniu
- owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg, („zapalenie warg”), pleśniawki
- świąd lub drętwienie wokół ust
- ból w okolicy miednicy, upławy, świąd lub ból pochwy
- łagodny rozrost skóry
- utrata pamięci
- zaburzenia snu, lęk, chwiejność uczuciowa, zmiany nastroju,
- wysypka skórna
- wypadanie włosów
- ból w miejscu podania
- utrata masy ciała
- torbiel nerkowa (woreczek wypełniony płynem w nerce).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iasibon

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie po wyrazie EXP. Data ważności oznacza ostatni dzień miesiąca
- Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce)
- Nie stosować tego leku jeśli zauważy się, że roztwór nie jest przejrzysty lub że zawiera cząstki

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iasibon

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Jedna ampułka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny oraz wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Iasibon i co zawiera opakowanie

Iasibon jest w postaci bezbarwnego, przejrzystego roztworu. Iasibon 2 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 ampulkę (ampułka 4 ml ze szkła typu I).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6

153 51 Pallini, Attiki
Grecja

Wytwórca
Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България
Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Slovenská republika

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Dawkowanie: Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3 - 4 tygodnie. Dawkę należy podać we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

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:

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 z rakiem z $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest zazwyczaj w warunkach szpitalnych. Dawka leku określana jest przez lekarza, który bierze pod uwagę poniższe czynniki.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Iasibon pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. 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 (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin < 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:

$$\begin{aligned} \text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l)} &= \text{Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l)} - [0,02 \times \text{stężenie albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{lub} \\ \text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)} &= \text{Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{stężenie albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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 zwiększenie 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.

Sposób i droga podania

Lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym.

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5 % roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5 % roztworu glukozy; należy podawać przez 2 godziny.

Uwaga

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można mieszać wyłącznie z izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub z 5 % roztworem glukozy. Roztworów zawierających wapń nie należy mieszać z lekiem Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, bez obecności cząstek.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki "Jak przechowywać lek Iasibon").

Iasibon koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być zawsze podawany w postaci infuzji dożylnej. Należy upewnić się, że produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

Częstość podawania

W celu leczenia hiperkalcemii spowodowanej nowotworem, lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podaje się zazwyczaj w pojedynczym wlewie.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, infuzje leku Iasibon powtarzane są w odstępach 3 - 4 tygodniowych.

Czas trwania leczenia

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

U chorych na raka piersi z przerzutami do kości wlewy leku Iasibon powinny być podawane co 3-4 tygodnie. W badaniach klinicznych leczenie kontynuowano do 96 tygodni.

Przedawkowanie

Jak dotąd brak jest doświadczeń związanych z ostrym zatruciem lekiem Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hipokalcemii (bardzo małe stężenia wapnia w surowicy), należy ją skorygować przez dożylne podanie glukonianu wapnia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iasibon 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać
- Należy zwrócić się do lekarza farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iasibon
3. Jak stosować Iasibon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Iasibon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje

Iasibon zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Iasibon jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania

Iasibon może być również przepisany w przypadku podwyższonego stężenia wapnia w surowicy spowodowanego nowotworami.

Działanie leku Iasibon polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega dalszemu osłabianiu kości.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU IASIBON

Kiedy nie stosować leku Iasibon

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku wymienionych w punkcie 6.
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych powyżej objawów. Przed zastosowaniem leku Iasibon należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w razie wątpliwości.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki lub żuchwy (uszkodzenie kości szczęki lub żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących kwas ibandronowy z powodu

schorzeń związanych z chorobą nowotworową, po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki lub żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiekolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Iasibon.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Iasibon.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki lub żuchwy.

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie ibandronianem zgłaszano ponadto nietypowe złamania kości długich, takich jak kość przedramienia (łokciowa) i kość piszczelowa. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból w miejscu złamania przed wystąpieniem pełnego złamania.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Iasibon:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany.
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D, wapnia lub innego zaburzenia przemiany mineralnej.
- w przypadku występowania choroby nerek.
- jeśli pacjent ma problemy z sercem i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów

Przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych odnotowano w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Jeżeli u pacjenta wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować leku Iasibon u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Iasibon

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Iasibon może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Iasibon.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje antybiotyk z grupy aminoglikozydów, np. gentamycynę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania aminoglikozydów i leku Iasibon, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Iasibon u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Iasibon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

Iasibon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Iasibon

Stosowanie leku

- Lek Iasibon podawany jest przez lekarza lub personel medyczny który ma doświadczenie w leczeniu raka
 - Lek Iasibon podawany jest w postaci wlewu dożylnego
- Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Iasibon. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że dawka leku Iasibon jest właściwa.

Ile leku należy przyjąć

Lekarz określi ilość leku Iasibon, jaką pacjent będzie otrzymywał w zależności od choroby. Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 1 fiolka (6 mg) co 3 - 4 tygodnie, w postaci wlewu dożylnego trwającego nie krócej niż 15 minut. Jeśli z powodu nowotworu występuje zwiększone stężenie wapnia we krwi, zalecana dawka to pojedyncze podanie 2 mg lub 4 mg, zależnie od ciężkości choroby. Lek powinien być podany w postaci wlewu dożylnego trwającego ponad dwie godziny. Powtórzenie dawki może być rozważane w przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia lub nawrotu choroby. Lekarz może dostosować dawkę i czas trwania wlewu, jeśli pacjent ma chore nerki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1 000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki lub żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki lub żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki lub żuchwy).
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, wraz z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu, reakcji alergicznej (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne
- ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

Częstość nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- atak astmy

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i poboлевания mięśni oraz stawów. Te objawy zwykle ustępują w ciągu kilku godzin lub dni. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakkolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wzrost temperatury ciała
- ból żołądka lub ból brzucha, niestrawność, nudności, wymioty lub biegunka (luźne stolce)
- niski poziom wapnia lub fosforanów we krwi
- zmiany wyników badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy lub kreatyniny
- zaburzenia serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
- ból kości lub mięśni
- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- problemy skórne
- problemy dotyczące zębów

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- drżenia, dreszcze
- niska temperatura ciała (hipotermia)
- zaburzenia w naczyniach krwionośnych mózgu (zaburzenia mózgowo-naczyniowe)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym kołatanie serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, żylaki)
- zmiany w wynikach badań krwi (anemia)
- zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi
- zatrzymanie płynu i obrzęk (obrzęk limfatyczny)
- obrzęk płuc
- problemy dotyczące żołądka takie jak, zapalenie żołądka i jelit lub zapalenie żołądka
- kamienie żółciowe

- niemożność oddania moczu, zapalenie pęcherza
- migrena
- nerwobóle, zaburzenia korzonków nerwowych
- głuchota
- zwiększona wrażliwość na dźwięk, zmiany smaku, węchu
- trudności w przełykaniu
- owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg, („zapalenie warg”), pleśniawki
- świąd lub drętwienie wokół ust
- ból w okolicy miednicy, upławy, świąd lub ból pochwy
- łagodny rozrost skóry
- utrata pamięci
- zaburzenia snu, lęk, chwiejność uczuciowa, zmiany nastroju,
- wysypka skórna
- wypadanie włosów
- ból w miejscu podania
- utrata masy ciała
- torbiel nerkowa (woreczek wypełniony płynem w nerce).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iasibon

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie po wyrażeniu EXP. Data ważności oznacza ostatni dzień miesiąca
- Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce)
- Nie stosować tego leku jeśli zauważy się, że roztwór nie jest przejrzysty lub że zawiera cząstki

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iasibon

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Jedna fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej)
- Ponadto lek zawiera sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny oraz wodę do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Iasibon i co zawiera opakowanie

Iasibon jest w postaci bezbarwnego, przejrzystego roztworu. Iasibon 6 mg dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5 i 10 fiolek (fiolka 9 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6

153 51 Pallini, Attiki
Grecja

Wytwórca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Slovenská republika

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Dawkowanie: Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3 - 4 tygodnie. Dawkę należy podać we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

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:

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 z rakiem z $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest zazwyczaj w warunkach szpitalnych. Dawka leku określana jest przez lekarza, który bierze pod uwagę poniższe czynniki.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Iasibon pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. 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 (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin < 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) – $[0,02 \times \text{stężenie albumin (g/l)}] + 0,8$

lub

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

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 zwiększenie 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.

Sposób i droga podania

Lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym.

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5 % roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5 % roztworu glukozy; należy podawać przez 2 godziny.

Uwaga

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można mieszać wyłącznie z izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub z 5% roztworem glukozy. Roztworów zawierających wapń nie należy mieszać z lekiem Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, bez obecności cząstek.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki "Jak przechowywać lek Iasibon").

Iasibon koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być zawsze podawany w postaci infuzji dożylnej. Należy zawsze upewnić się, że produkt Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

Częstość podawania

W celu leczenia hiperkalcemii spowodowanej nowotworem, lek Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podaje się zazwyczaj w pojedynczym wlewie.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, infuzje leku Iasibon powtarzane są w odstępach 3-4 tygodniowych.

Czas trwania leczenia

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

U chorych na raka piersi z przerzutami do kości wlewy leku Iasibon powinny być podawane co 3-4 tygodnie. W badaniach klinicznych leczenie kontynuowano do 96 tygodni.

Przedawkowanie

Jak dotąd brak jest doświadczeń związanych z ostrym zatruciem lekiem Iasibon w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach nieklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hipokalcemii (bardzo małe stężenia wapnia w surowicy), należy ją skorygować przez dożylne podanie glukonianu wapnia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iasibon 50 mg tabletki powlekane kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iasibon
3. Jak stosować Iasibon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Iasibon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iasibon i w jakim celu się go stosuje

Iasibon zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Iasibon jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania

Działanie leku Iasibon polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega dalszemu osłabianiu kości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Iasibon

Kiedy nie stosować leku Iasibon

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku wymienionych w punkcie 6.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia przełyku/ przewodu, którym przechodzi pokarm takie jak zwężenie lub utrudnione przełykanie
- jeśli pacjent nie jest w stanie utrzymać pozycji stojącej lub siedzącej nieprzerwanie przynajmniej przez jedną godzinę (60 minut)
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych objawów. Przed zastosowaniem leku Iasibon należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w razie wątpliwości.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki lub żuchwy (uszkodzenie kości szczęki lub żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących kwas ibandronowy z powodu schorzeń związanych z chorobą nowotworową, po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki lub żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiekolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Iasibon.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Iasibon.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki lub żuchwy.

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie ibandronianem zgłaszano ponadto nietypowe złamania kości długich, takich jak kość przedramienia (łokciowa) i kość piszczelowa. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból w miejscu złamania przed wystąpieniem pełnego złamania.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Iasibon:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany
- u pacjenta występowały zaburzenia przełykania lub trawienia
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D lub innego zaburzenia przemiany mineralnej
- w przypadku występowania choroby nerek

Może wystąpić podrażnienie, zapalenie lub owrzodzenie przełyku, objawiające się często silnym bólem w klatce piersiowej, silnym bólem po przełknięciu pokarmu i(lub) napoju, silnymi nudnościami lub wymiotami, szczególnie w przypadku, kiedy pacjent nie wypił pełnej szklanki wody i(lub) kiedy położył się w ciągu godziny po przyjęciu leku Iasibon. Jeśli wystąpią wymienione objawy należy przerwać stosowanie leku Iasibon i natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 3 i 4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować leku Iasibon u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Iasibon

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Iasibon może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Iasibon.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli przyjmuje się którykolwiek z poniżej wymienionych leków:

- preparaty uzupełniające niedobory zawierające wapń, magnez, żelazo lub glin
- kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) takie jak kwas acetylosalicylowy, ibuprofen lub naproksen. NLPZ i Iasibon mogą powodować podrażnienie żołądka i jelit
- antybiotyków z grupy aminoglikozydów, np. gentamycynę ponieważ równoczesne stosowanie aminoglikozydów i leku Iasibon, może spowodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy

Przyjmowanie leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego np. cymetydyny, ranitydyny, może nieznacznie nasilać działanie leku Iasibon.

Iasibon z jedzeniem i piciem

Nie należy stosować produktu Iasibon z jedzeniem lub z jakimikolwiek innymi napojami z wyjątkiem wody, gdyż Iasibon jest mniej skuteczny, jeśli przyjmuje się go z posiłkiem lub napojem (patrz punkt 3).

Produkt Iasibon należy przyjmować co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku, napoju, przyjęciu innego leku lub suplementu (np. produktu zawierającego wapń (mleko), glin, magnez i żelazo), z wyjątkiem wody. Po zażyciu tabletki, należy odczekać co najmniej 30 minut. Następnie można spożyć pierwszy posiłek i napój, a także przyjmować leki lub suplementy (patrz punkt 3).

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Iasibon u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Iasibon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli prowadzi się pojazdy i obsługuje się maszyny lub urządzenia w ruchu.

Lek Iasibon zawiera laktozę

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję lub niezdolność trawienia niektórych cukrów, należy o tym fakcie powiadomić lekarza przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Iasibon

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Produkt Iasibon należy przyjmować co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku, napoju, przyjęciu innego leku lub suplementu, z wyjątkiem wody. Woda o wysokim stężeniu wapnia nie powinna być używana. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest wysoki poziom wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.

Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Iasibon. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że przyjmowana dawka leku jest właściwa.

Stosowanie leku

Jest ważne, by przyjmować lek Iasibon we właściwym czasie i we właściwy sposób. Spowodowane jest to możliwością wystąpienia podrażnienia, zapalenia lub owrzodzenia przełyku.

Aby zmniejszyć ryzyko, należy przestrzegać poniższych instrukcji:

- Tabletkę należy przyjąć zaraz po wstaniu rano zanim przyjmie się pierwszy w ciągu dnia posiłek, napój lub inny lek czy suplement diety
- Tabletkę należy przyjąć popijając wyłącznie pełną szklanką wody (około 200 ml). Nie należy przyjmować tabletki z jakimkolwiek napojem innym niż woda
- Tabletkę należy połknąć w całości. Nie wolno żuć, ssać, rozgniatą lub pozwolić, aby tabletką rozpuściła się w ustach
- Po przyjęciu tabletki należy odczekać co najmniej 30 minut. Wtedy pacjent może, przyjąć swój pierwszy posiłek, napój lub inny lek czy suplement diety
- Podczas przyjmowania tabletki należy być w pozycji spionizowanej (siedzącej lub stojącej) i pozostać w pozycji spionizowanej przez przynajmniej jedną godzinę (60 minut) po przyjęciu tabletki. W innym przypadku część leku może przemieścić się z powrotem do przełyku/przewodu, którym przechodzi

Ile leku należy przyjąć

Zazwyczaj przyjmuje się jedną tabletkę leku Iasibon każdego dnia. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki co drugi dzień. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki w tygodniu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Iasibon

W przypadku omyłkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek, należy skontaktować się natychmiast z lekarzem lub zgłosić do szpitala. Przed wyjściem należy wypić pełną szklankę mleka. Nie należy prowokować wymiotów. Nie należy się kłaść.

Pominięcie zastosowania leku Iasibon

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku. Jeśli pacjent przyjmuje tabletkę codziennie, należy zupełnie ominąć zapomnianą dawkę. Od następnego dnia przyjmować lek jak zazwyczaj. W przypadku, gdy lek pacjent przyjmuje co drugi dzień lub raz w tygodniu, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Iasibon

Należy kontynuować przyjmowanie leku Iasibon tak długo, jak długo zaleca lekarz. Lek wykazuje skuteczność tylko wtedy, gdy jest przyjmowany regularnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób):

- mdłości, zgaga i dyskomfort podczas połykania (zapalenie przełyku/przewodu, którym przechodzi pokarm)

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- silny ból brzucha z możliwym krwawieniem. Może być to objawem owrzodzenia początkowego odcinka jelit (dwunastnicy) z krwawieniem lub zapalenia żołądka

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1 000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki lub żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki lub żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki lub żuchwy).
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, napad astmy i trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu, reakcji uczuleniowej
- ciężkie niepożądane reakcje skórne
- ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

Częstość nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- atak astmy

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- ból brzucha, niestrawność
- niski poziom wapnia we krwi
- zmęczenie

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- ból w klatce piersiowej
- uczucie świądu lub mrowienia skóry (parestezje)
- objawy grypopodobne, złe samopoczucie oraz bóle
- suchość w ustach, zaburzenia smaku lub trudności w przełykaniu
- anemia (niedokrwistość)
- wysokie stężenie mocznika oraz wysokie stężenie hormonu przytarczyc.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iasibon

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie po wyrazie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iasibon

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej)

Inne składniki leku to:

- rdzeń tabletki: powidon, celuloza mikrokryształiczna, krospowidon, skrobia kukurydziana żelowana, dibehenian glicerolu, krzemionka koloidalna bezwodna
- powłoka tabletki: tytanu dwutlenek (E 171), laktoza jednowodna, hypromeloza (E 464), makrogol 4 000.

Jak wygląda lek Iasibon i co zawiera opakowanie

Tabletki są powlekane, białe okrągłe, obustronnie wypukłe, pakowane są w blistry z poliamid/Al/PVC /Al. Są one dostępne w opakowaniach po 3, 6, 9, 28 lub 84 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

Wytwórca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecja

i

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
693 00 Sapes, Rodopi
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB

Malta

Pharmathen S.A.

Tlf: +46 8 51911600

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

PROXIMUM d.o.o.
Tel: +385 1 30 111 28

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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