ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).
1 fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwas ibandronowy jest wskazany u dorosłych w:

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

- leczeniu hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową z przerzutami lub bez

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni kwasem ibandronowym powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.

Kwas ibandronowy powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

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

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie ma danych opisujących krótkotrwałą infuzję u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Lekarz przepisujący produkt powinien sprawdzić informacje dotyczące dawki i sposobu podania w tej grupie pacjentów w punkcie *Pacjenci z niewydolnością nerek* poniżej.

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową
Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy uwzględnić zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. U pacjentów z osteolitycznymi przerzutami

do kości konieczne jest zazwyczaj stosowanie mniejszych dawek niż u chorych z humoralną postacią hiperkalcemii. U większości pacjentów z nasiloną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin* ≥ 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:

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l)	=	Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) – [0,02 x stężenie albumin (g/l)] + 0,8
	lub	
Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)	=	Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl) + 0,8 x [4 – stężenie albumin (g/dl)]

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

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

U ograniczonej liczby chorych (50 pacjentów) podano drugi wlew preparatu z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia. Ibandronic Acid Accord w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji powinien być podawany we wlewie dożylnym w ciągu 2 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu[1] i czas[2]
50≤ CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
30≤ 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-minutowego wlewu u pacjentów nowotworowych z CL_{Cr} < 50 ml/min.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)
Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podania
Do podawania dożylnego.

Zawartość fiolki jest używana do:

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

Należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości.

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

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

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

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

Martwica kości szczęki lub żuchwy

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

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

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

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

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

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

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

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

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

Nietypowe złamania kości udowej

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością serca

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

Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tj. właściwie nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, ponieważ obie grupy substancji mogą obniżyć stężenie wapnia w surowicy przez dłuższy czas. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować Ibandronic Acid Accord u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych i zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że kwas ibandronowy nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki lub żuchwy i zapalenie oka (patrz część „Opis wybranych reakcji niepożądanych” oraz punkt 4.4).

Leczenie hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór najczęściej jest związane ze wzrostem temperatury ciała. Rzadziej zgłaszany jest spadek stężenia wapnia w surowicy poniżej normy (hipokalcemia). W większości przypadków nie jest wymagane specyficzne leczenie i objawy ustępują po kilku godzinach/dniach.

W zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości, leczenie najczęściej jest związane z osłabieniem następującym po wzroście temperatury ciała i bólu głowy.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych produktu z podstawowych badań III fazy (leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem: 311 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości:

152 pacjentów leczonych kwasem ibandronowym (6 mg), oraz z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) rzadko (≥1/10000 do <1/1000) bardzo rzadko (<1/10000) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Reakcje niepożądane zgłaszane dla dożylnego podania kwasu ibandronowego

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

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		parestezja okołoustna, omamy węchowe.			
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oka †**		
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, bóle żołądkowo-jelitowe, zaburzenia dotyczące zębów	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie błony śluzowej 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	Choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów, bóle kości		Nietypowe złamania podkręt arzowe i trzonu	Martwica kości szczęki lub żuchwy†** Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (reakcja	

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
			kości udowej†	niepożądana zwiazana ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból w obrębie miednicy			
Zaburzenia 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 leku do obrotu

Opis wybranych reakcji niepożądanych

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

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową
W badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii towarzyszącej chorobie nowotworowej wykazano, że hamujące działanie kwasu ibandronowego na osteolizę spowodowaną chorobą

nowotworową, a szczególnie na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię, charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia w moczu.

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

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

W tej grupie pacjentów po zastosowaniu powyższych dawek, mediana czasu do uzyskania normalizacji stężenia wapnia w surowicy wynosiła 4 do 7 dni. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu (ponowne zwiększenie skorygowanego o albuminy stężenia wapnia w surowicy powyżej 3,0 mmol/l) wynosiła od 18 do 26 dni.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości
W badaniach klinicznych dotyczących chorych na raka piersi z przerzutami do kości wykazano, że istnieje zależny od dawki hamujący wpływ na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości, i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, przez podawanie kwasu ibandronowego w dawce 6 mg dożylnie, oceniane było w jednym randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy, trwającym 96 tygodni. Chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologiczne przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 chorych) lub do grupy otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg (154 chore). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

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

- napromienianie kości w celu leczenia złamań/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgów
- złamania innych niż kręgi kości

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu, mogło być związane ze sobą. Dlatego też, incydenty mnogie były liczone do celów tej analizy tylko raz. Dane z tego badania wykazały znamienną 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 znamiennie zmniejszona w grupie otrzymującej kwas ibandronowy w dawce 6 mg, i obserwowano 40% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,6; p = 0,003). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

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

	Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)		
	Placebo n=158	Kwas ibandronowy 6 mg n=154	Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)	1,48	1,19	p=0,004
Liczba zdarzeń (na pacjenta)	3,64	2,65	p=0,025
Ryzyko względne SRE	-	0,60	p=0,003

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności
Wykazano znamienną 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 znamiennie rzadziej w grupie otrzymującej kwas ibandronowy niż w grupie otrzymującej placebo. Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

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

	Placebo n=158	Kwas ibandronowy 6 mg n=154	Wartość p
Bóle kostne*	0,21	-0,28	p< 0,001
Zużycie leków przeciwbólowych*	0,90	0,51	p=0,083
Jakość życia*	-45,4	-10,3	p=0,004

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

Zakres obserwowanych wyznaczonych okresów półtrwania jest szeroki i 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 chorym z przerzutami nowotworowymi do kości.

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek
Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CLcr). U osób z ciężką niewydolnością nerek (średni szacowany CLcr = 21,2 ml/min) skorygowana względem dawki średnia wartość AUC_{0-24h} była zwiększona o 110% w porównaniu do zdrowych ochotników. W klinicznym badaniu farmakologicznym WP18551 po jednorazowej dożylnej dawce 6 mg (15-minutowy wlew), średnia wartość AUC_{0-24} wzrosła o 14% i 86% odpowiednio u pacjentów z łagodną (średni szacunkowy CLcr=68,1 ml/min) i umiarkowaną (średni szacunkowy CLcr=41,2 ml/min) niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych ochotników (średni szacunkowy CLcr=120 ml/min). Nie zaobserwowano wzrostu średniej wartości C_{max} u pacjentów z

łagodną niewydolnością nerek, natomiast zaobserwowano jej zwiększenie o 12% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (CLcr ≥50 i <80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr ≥30 i <50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CLcr <30 ml/min), leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozsianego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)
Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydzielania przez nerki i wychwytu do kości. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawek u chorych z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamiennego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

Chorzy w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)
W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Jako że czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)
Brak danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność u płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów leczniczych (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Trójwodny octan sodu
Kwas octowy lodowaty
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu:

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana (typu I) o pojemności 6 ml zamknięta korkiem z gumy etyleno-tetrafluoroetylenowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off koloru lawendowego. Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1fiolkę z 2 ml koncentratu.
Fiolka szklana (typu I) o pojemności 6 ml zamknięta korkiem z gumy etyleno-tetrafluoroetylenowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off koloru różowego. Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek z 6 ml koncentratu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

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

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu **:** 19 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka zawiera w 3 ml roztworu 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).
Każdy ml roztworu zawiera 1 mg kwasu ibandronowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (iniekcji).
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni kwasem ibandronowym powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.

Dawkowanie

Zalecana dawka kwasu ibandronowego wynosi 3 mg podawane we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Pacjenci muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

W razie pominięcia dawki następną iniekcję należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kwasu ibandronowego, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów
Chorzy z niewydolnością nerek
Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 µmol/l (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub niższe od 200 µmol/l (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Chorzy z niewydolnością wątroby
Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)
Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2)

Dzieci i młodzież
Brak wskazań do stosowania u dzieci poniżej 18 lat i nie badano kwasu ibandronowego w tej populacji (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania
Lek do podawania dożylnego przez 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Lek można podawać wyłącznie drogą dożylną (patrz punkt 4.4).

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

Nieprawidłowe podanie

Należy starać się, aby nie podać kwasu ibandronowego do wstrzykiwań dotętniczo lub obok żyły, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia tkanek.

Hipokalcemia

Kwas ibandronowy, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań.

Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

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 kwas ibandronowy w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości/alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Ibandronic acid Accord i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, mogące wywierać niekorzystne działanie na nerki, w trakcie leczenia powinni być poddawani regularnym kontrolom, zgodnym z zasadami sztuki lekarskiej.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 µmol/l (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca.

Martwica kości szczęki lub żuchwy

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

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

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

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

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

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

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

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

słuchowego zewnętrznego należy wziąć pod uwagę u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy w obrębie ucha, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Kwas ibandronowy do wstrzykiwań jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kwas ibandronowy należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Kwasu ibandronowego nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu leku. Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie

płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że kwas ibandronowy nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/ wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie gałki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych" i punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zazwyczaj trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (akapit "Choroby grypopodobne").

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W tabeli 1 przedstawiony jest pełen wykaz znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzyletnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF 4411).

W dwuletnim podstawowym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM16550) ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego 3 mg podawanego dożylnie raz na 3 miesiące i doustnego kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 26,0 % i 28,6 % dla kwasu ibandronowego 3 mg we wstrzyknięciach raz na 3 miesiące odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) rzadko (≥1/10000 do <1/1000) bardzo rzadko (<1/10000) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy 3 mg we wstrzyknieciach co 3 miesiące lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna /wstrząs*†

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipokalcemia†		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/zapalenie zakrzepowe żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy/ obrzmienie, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki * † Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (reakcja niepożądana zwiazana ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *, zmęczenie	Reakcje w miejscu iniekcji, osłabienie		

*Więcej informacji patrz poniżej
†Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne
Do objawów grypopodobnych zaliczano zdarzenia niepożądane zgłaszane, jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości szczęki lub żuchwy
Donoszono o przypadkach martwicy szczęki lub żuchwy, przeważnie u pacjentów onkologicznych leczonych produktami leczniczymi, które hamują resorpcję kości, m.in. kwasem ibandronowym

(patrz punkt 4.4). Przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy zgłaszano po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu.

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego we strzyknięciach.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylnej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne klinicznie obniżenie stężenia w surowicy wapnia, fosforanów i magnezu należy skorygować poprzez dożylne podanie odpowiednio glukonianu wapnia, potasu lub fosforanu sodu oraz siarczanu magnezu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Efekty farmakodynamiczne
Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano leku.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi podaniami) długotrwałe podawanie leku u szczurów, psów i małp wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi potwierdzono skuteczność, zarówno codziennego, jak i przerywanego podawania kwasu ibandronowego z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia, w badaniu klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność przeciwzłamaniową.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksypirydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX).

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia raz na kwartał) dawki doustne, jak również dożylne dawki kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylne podawanie kwasu ibandronowego prowadziło do obniżenia stężenia w surowicy telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziło do zmniejszenia stężenia osteokalcyny w ciągu 3 miesięcy.

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

W badaniach histologicznych bioptatów kostnych pobranych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie dawkami doustnymi kwasu ibandronowego w wysokości 2,5 mg na dobę i dożylnymi dawkami leku do 1 mg co 3 miesiące stwierdzono prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania kwasu ibandronowego w iniekcjach 3 mg również stwierdzono oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Skuteczność kliniczna
Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Kwas ibandronowy w iniekcjach po 3 mg podawanych co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W dwuletnim, randomizowanym, podwójnie ślepym, wieloośrodkowym badaniu nad równoważnością leczenia (*ang. non-inferiority study)* (BM16550) obejmującym kobiety po menopauzie (1386 kobiet w wieku 55-80 lat) z osteoporozą (z wyjściową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2,5 SD) wykazano, że podawanie kwasu ibandronowego w dawce 3 mg w iniekcjach dożylnych co 3 miesiące jest co najmniej równie skuteczne, jak podawanie kwasu ibandronowego doustnie w dawce 2,5 mg na dobę. Udowodniono to zarówno w analizie podstawowej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie dwóch lat (Tabela 2).

W analizie podstawowej danych z badania BM16550 wykonanej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie 2 lat wykazano, że dawka 3 mg podawana co 3 miesiące w iniekcjach jest co najmniej równoważna dawce doustnej 2,5 mg podawanej raz na dobę pod względem średniego wzrostu wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. *total hip*), szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego pola szyjki kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (analiza podstawowa) i dwóch latach leczenia (populacja zgodna z protokołem) w badaniu BM 16550.

	Dane z analizy po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane z analizy po dwóch latach w badaniu BM 16550	
Średnia względna zmiana względem wartości wyjściowej w % [95% CI]	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	kwas ibandronowy w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=365)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	kwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=334)
Kręgosłup lędźwiowy L2-L4 BMD	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Co więcej, udowodniono przewagę kwasu ibandronowego podawanego w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem wpływu na wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w prospektywnie zaplanowanej analizie po jednym roku, $p<0,001$, i po dwóch latach, $p<0,001$.

W odniesieniu do BMD kręgosłupa lędźwiowego, u 92,1 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące stwierdzono wzrost lub utrzymanie na niezmienionym poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9 % pacjentek otrzymujących lek doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,002$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 84,7 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,001$).

W odniesieniu do BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 82,3 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1 % pacjentek otrzymujących produkt doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,02$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej stwierdzono u 85,6 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 77,0 % pacjentek otrzymujących produkt w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,004$).

Odsetek pacjentek, u których doszło do wzrostu lub utrzymania dotychczasowego wskaźnika BMD po jednym roku zarówno w przypadku kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego pola kości udowej, wynosił 76,2 % w grupie otrzymującej iniekcje 3 mg podawane co 3 miesiące i 67,2 % w grupie otrzymującej lek w dawce 2,5 mg na doustnie ($p=0,007$). Po dwóch latach kryterium to spełniało 80,1 % oraz 68,8 % pacjentek odpowiednio w obu grupach ($p=0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich punktach czasowych wykonywania pomiarów obserwowano klinicznie istotne obniżenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła –58,6 % w przypadku schematu zakładającego dożylne wstrzykiwanie leku w dawce 3 mg co 3 miesiące oraz –62,6 % w przypadku schematu zakładającego doustne podawanie leku w dawce 2,5 mg na dobę. Co więcej, 64,8 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 3 mg co 3 miesiące w iniekcjach uznano za odpowiadające na terapię (przy czym odpowiedź definiowano jako zmniejszenie o ≥50 % w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu do 64,9 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg na dobę doustnie. Obniżenie stężenia surowiczego CTX

utrzymało się przez okres 2 lat, przy czym ponad połowę pacjentek uznano za odpowiadające na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania BM 16550 uważa się, że kwas ibandronowy w dożylnej dawce 3 mg podawanej co 3 miesiące co najmniej tak samo skutecznie zapobiega złamaniom, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w schemacie dawkowania 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w tabletkach w dawce 2,5 mg na dobę
W początkowym trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgów (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i w przerywanej dawce 20 mg w ramach badanego schematu dawkowania. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy miedzy podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których wskaźnik BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od -2 do -5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgów. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgów. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % (p=0,0001). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % (p=0,0006).

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia (p=0,056). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgów również zmniejszyła się istotnie o 49 % po 3 latach (p=0,011). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgów odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo (p<0,0001).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%, 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzane morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgów		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. BMD T-score) wynosił mniej niż - 2,5 (tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgów było zgodne z ryzykiem obserwowanym w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%, 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD poniżej - 2,5 w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*)

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzane morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5.36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgów		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

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

Stosowanie doustnej dawki 2,5 mg na dobę kwasu ibandronowego w tabletkach spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę.

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

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2)
Kwas ibandronowy nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w osoczu.

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki po dożylnym podaniu go w dawce od 0,5 mg do 6 mg.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40–50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85–87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych kwasu ibandronowego) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalanie

Kwas ibandronowy jest usuwany z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40–50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w formie niezmienionej wydalana przez nerki.

Zakres okresu półtrwania leku jest szeroki, a końcowy okres półtrwania mieści się w zakresie 10–72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki i wrażliwości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Początkowe stężenie leku w osoczu zmniejsza się szybko, osiągając 10 % wartości szczytowych w czasie do 3 godzin po podaniu dożylnym i do 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków (patrz punkt 4.5). 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.

<u>Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych</u>

Płeć
Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

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

Chorzy z niewydolnością nerek
Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensem kreatyniny (CLcr).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób z bardzo ciężką niewydolnością nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie chorych leczonych hemodializami. Dlatego nie jest znana farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób, które nie są poddawane hemodializom. Ze względu na dostępność ograniczonej ilości danych kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u chorych z krańcową niewydolnością nerek.

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)
Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)
Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnik wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i 5.1)
Brak danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działanie mutagenne /rakotwórcze

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykonano badań dotyczących schematu podawania leku raz na trzy miesiące. W badaniach, w których lek podawano codziennie dożylnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogennego kwasu ibandronowego u szczurów i królików. Dochodziło do zmniejszenia przyrostów masy ciała w pokoleniu F_1 u szczurów. 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. Inne działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia

naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy, lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kwasu ibandronowego w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń ani z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań jest wykonana z bezbarwnego szkła, z szarym gumowym korkiem tłoka i kapturkiem ochronnym na końcówkę.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 1 igłę do wstrzykiwań lub 4 ampułkostrzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Gdy produkt leczniczy podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania wenflonów i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwania, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami. Należy zmninimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących używania i usuwania strzykawek i innych ostrych materiałów medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawek.
- Wszelkie wykorzystane igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre przyrządy (pojemniki odporne na przebicie).
- Pojemniki te należy przechowywać poza zasięgiem dzieci.
- Nie należy wyrzucać pojemników z wykorzystanymi wyrobami medycznymi do domowego pojemnika na odpady.
- Zapełnione pojemniki należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami lub zgodnie z zaleceniami służby zdrowia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

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

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

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

Ibandronic acid Accord 2 mg oraz 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (do wskazań onkologicznych)
Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań (do wskazań związanych z osteoporozą)
Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych 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.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni wprowadzenie karty przypominającej dla pacjenta dotyczącej martwicy kości szczęki lub żuchwy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, trójwodny octan sodu, lodowaty kwas octowy i woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka (2 mg/2 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania dożylnego, 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)
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu zapoznania się z okresem ważności produktu po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/798/001

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAJLEM

[Zaakceptowano uzasadnienie braku podnia informacji brajlem]

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

Ibandronic Acid Accord 2 mg sterylny koncentrat
Kwas ibandronowy
Podanie *iv*.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

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

2 mg/2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka (6 mg/6 ml)
5 fiolek (6 mg/6 ml)
10 fiolek (6 mg/6 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania dożylnego, 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)
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu zapoznania się z okresem ważności produktu po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

[Zaakceptowano uzasadnienie braku podnia informacji brajlem]

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

Ibandronic Acid Accord 6 mg sterylny koncentrat
Kwas ibandronowy
podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

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

6mg/6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci jednowodnej soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:: sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny i wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka + 1 igła do iniekcji
4 ampułko-strzykawki + 4 igły do iniekcji

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do podawania dożylnego

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

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/798/005 1 ampułko-strzykawka
EU/1/12/798/006 4 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie dotyczące braku podania informacji brajlem

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

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Ibandronic acid Accord 3 mg, iniekcja
Kwas ibandronowy
Dożylny

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ibandronic Acid Accord 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 jakiekolwiek 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 lek Ibandronic Acid Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ibandronic Acid Accord
3. Jak stosować lek Ibandronic Acid Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ibandronic Acid Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ibandronic Acid Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Ibandronic Acid Accord zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Lek Ibandronic Acid Accord jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przerzucił się do kości (zwany „przerzutami do kości").
- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania

Lek Ibandronic Acid Accord może być również przepisany w przypadku podwyższonego stężenia wapnia we krwi spowodowanego nowotworami.

Działanie leku Ibandronic Acid Accord polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega osłabieniu kości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ibandronic Acid Accord

Kiedy nie stosować leku Ibandronic Acid Accord
- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało małe stężenie wapnia w surowicy

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu zgłaszano występowanie bardzo rzadkiego działania niepożądanego zwanego martwicą kości szczęki lub żuchwy (obumarcie tkanki kości szczękowych) u pacjentów przyjmujących kwas ibandronowy w leczeniu chorób nowotworowych. Martwica kości szczęki lub żuchwy może także wystąpić po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie prób zapobiegania martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ jest to stan bolesny i może być trudny do leczenia. Aby zmniejszyć ryzyko jej wystąpienia należy przestrzegać pewnych środków ostrożności.

Przed podjęciem leczenia należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę (fachowy personel medyczny), jeśli pacjent:
- ma problemy związane z jamą ustną lub zębami, np. kiepski stan zdrowia jamy ustnej, choroba dziąseł, lub planuje ekstrakcję zęba,
- nie jest objęty rutynową opieką stomatologiczną lub ostatnie kontrolne badanie stomatologiczne odbył dłuższy czas temu,
- pali tytoń (ponieważ może to zwiększać ryzyko problemów z zębami),
- był wcześniej leczony lekiem z grupy bisfosfonianów (stosowanym w leczeniu chorób kości lub im zapobieganiu),
- przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon),
- cierpi na nowotwór złośliwy.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym lekarz może poprosić pacjenta o zgłoszenie się na badanie stomatologiczne.

Podczas leczenia należy właściwie dbać o higienę jamy ustnej (m.in. regularne szczotkować zęby) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Pacjenci noszący protezy zębowe powinni upewnić się, że są one dobrze dopasowane. Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub ma wyznaczony zabieg stomatologiczny (np. ekstrakcję zęba), powinien poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym a lekarza-stomatologa, o leczeniu kwasem ibandronowym.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i stomatologiem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, np. obluzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, ponieważ mogą one być objawami martwicy kości szczęki lub żuchwy.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Ibandronic Acid Accord:
- 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).

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować leku Ibandronic Acid Accord u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

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

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 Ibandronic Acid Accord, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia we krwi.

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord 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.

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

3. Jak stosować lek Ibandronic Acid Accord

Stosowanie leku
- Lek Ibandronic Acid Accord podawany jest przez lekarza lub personel medyczny, który ma doświadczenie w leczeniu raka
- Lek Ibandronic Acid Accord podawany jest w postaci wlewu dożylnego

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

Ile leku należy przyjąć
Lekarz określi ilość leku Ibandronic Acid Accord, jaką pacjent będzie otrzymywał w zależności od choroby.
Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 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 pojedyncza dawka to 2 mg lub 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 nasili się którykolwiek z poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 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).
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy zgłosić ten fakt lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.
- 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

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 jakikolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wzrost temperatury ciała.
- bóle żołądka lub brzucha, niestrawność, nudności, wymioty lub biegunka (luźne stolce)
- małe stężenie wapnia i fosforanów we krwi
- zmiany w wynikach badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy, kreatyniny
- zaburzenia rytmu serca zwane „blokiem odnogi pęczka Hisa”,
- ból kości lub mięśni
- bóle głowy, zawroty głowy, uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia w odczuwaniu smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia czynności przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- problemy skórne
- problemy dotyczące zębów.

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób)
- drżenia, dreszcze
- niska temperatura ciała (hipotermia)
- zaburzenia w naczyniach krwionośnych mózgu (zaburzenia mózgowo-naczyniowe), takie jak udar mózgu lub krwawienie w mózgu.
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym kołatanie serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, żylaki)
- zmiany w wynikach badań morfologii krwi (anemia)
- zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi
- zatrzymanie płynu i obrzęk (obrzęk limfatyczny)
- płyn w płucach
- 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
- rozrost skóry zwany „łagodnym nowotworem skóry”
- utrata pamięci
- zaburzenia snu, lęk, chwiejnośćemocjonalna, zmiany nastroju
- wysypka skórna
- wypadanie włosów
- ból lub zranienie w miejscu podania
- utrata masy ciała
- torbiel nerkowa (woreczek wypełniony płynem w nerce).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek 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 Ibandronic Acid Accord

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie po EXP. Data ważności oznacza ostatni dzień miesiąca
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

Po rozcieńczeniu
Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy wykazano w temperaturze od 25°C i 2-8°C przez 36 godziny. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być zwykle dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2ºC do 8ºC, nawet jeśli roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

Nie stosować tego leku jeśli roztwór nie jest przezroczysty lub zawiera widoczne cząstki stałe.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ibandronic Acid Accord
- Substancją czynną jest kwas ibandronowy.
  Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
  Jedna fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci 2,25 mg sodu ibandronianu jednowodnego)
  Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
  Jedna fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci 6,75 mg sodu ibandronianu jednowodnego)
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, trójwodny octan sodu, lodowaty kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Ibandronic Acid Accord i co zawiera opakowanie
Ibandronic Acid Accord jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Bezbarwny, przejrzysty roztwór.

Lek jest dostarczony we fiolkach szklanych (typu I) zamykanych korkiem z gumy i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off.

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 2 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 6 ml koncentratu. Lek jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania
Wytwórca
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się 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 (CLcr ≥50 i <80 ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr ≥30 i <50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CLcr <30 ml/min) leczenie skierowane na prewencję zdarzeń kostnych w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości należy prowadzić zgodnie z zaleconym poniżej dawkowaniem:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu[1] i czas[2]

50 ≤ CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
30 ≤ 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-minutowego wlewu u pacjentów z rakiem z CLcr < 50 ml/min.

Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową
Lek Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord pacjenta należy odpowiednio nawodnić 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 x stężenie albumin (g/l)] + 0,8
	lub	
Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)	=	Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl) + 0,8 x [4 – stężenie albumin (g/dl)]

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

W większości przypadków podwyższone stężenie wapnia w surowicy może ulec obniżeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin w surowicy 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 Ibandronic Acid Accord 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 wywołanej nowotworem – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu glukozy i podawać przez 2 godziny.

Uwaga:
W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, lek Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord”).

Ibandronic Acid Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być zawsze podawany w postaci infuzji dożylnej. Należy zawsze upewnić się, że produkt Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord powinny być podawane co 3-4 tygodnie. W badaniach klinicznych leczenie kontynuowano przez okres do 96 tygodni.

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

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

Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 jakiekolwiek 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 lek Ibandronic acid Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ibandronic acid Accord
3. Jak przyjmować lek Ibandronic acid Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ibandronic acid Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ibandronic acid Accord i w jakim celu się go stosuje

Ibandronic acid Accord należy do grupy leków nazywanych bisfosfonianami. Zawiera substancję czynną kwas ibandronowy.

Ibandronic acid Accord może odwrócić proces utraty tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Lek Bonviva może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia złamań kości. Zmniejszenie liczby złamań wykazano w przypadku złamań kręgów, ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Lek Ibandronic acid Accord został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań kości.
Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala utrzymac prawidłowa strukture kośćca. Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w diecie
- palenie tytoniu lub nadmierne spożycie alkoholu
- nie wystarczająca ilość spacerów lub innych ćwiczeń z obciążeniem
- występowanie osteoporozy w rodzinie

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to:
- stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D
- spacery lub inne ćwiczenia z obciążeniem
- niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ibandronic acid Accord

Kiedy nie przyjmować leku Ibandronic acid Accord

- **jeśli u pacjentki występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy wówczas poradzić się lekarza.
- jeśli u pacjentki stwierdzono uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu zgłaszano występowanie bardzo rzadkiego działania niepożądanego zwanego martwicą kości szczęki lub żuchwy (obumarcie tkanki kości szczękowych) u pacjentów przyjmujących kwas ibandronowy w leczeniu chorób nowotworowych. Martwica kości szczęki lub żuchwy może także wystąpić po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie prób zapobiegania martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ jest to stan bolesny i może być trudny do leczenia. Aby zmniejszyć ryzyko jej wystąpienia należy przestrzegać pewnych środków ostrożności.

Przed podjęciem leczenia należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę (fachowy personel medyczny), jeśli pacjent:
- ma problemy związane z jamą ustną lub zębami, np. kiepski stan zdrowia jamy ustnej, choroba dziąseł, lub planuje ekstrakcję zęba,
- nie jest objęty rutynową opieką stomatologiczną lub ostatnie kontrolne badanie stomatologiczne odbył dłuższy czas temu,
- pali tytoń (ponieważ może to zwiększać ryzyko problemów z zębami),
- był wcześniej leczony lekiem z grupy bisfosfonianów (stosowanym w leczeniu chorób kości lub ich zapobieganiu),
- przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon),
- cierpi na nowotwór złośliwy.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym lekarz może poprosić pacjenta o zgłoszenie się na badanie stomatologiczne.

Podczas leczenia należy właściwie dbać o higienę jamy ustnej (m.in. regularne szczotkować zęby) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Pacjenci noszący protezy zębowe powinni upewnić się, że są one dobrze dopasowane. Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub ma wyznaczony zabieg stomatologiczny (np. ekstrakcję zęba), powinien poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym a lekarza-stomatologa, o leczeniu kwasem ibandronowym.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i stomatologiem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, np. obluzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, ponieważ mogą one być objawami martwicy kości szczękowej lub żuchwy.

U niektórych pacjentek trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Ibandronic acid Accord. Należy poinformować lekarza przed przyjęciem leku Ibandronic acid Accord:
- Jeśli kiedykolwiek występowały choroby nerek, niewydolność nerek lub konieczne było stosowanie dializ lub jeżeli u pacjenta występują jakiekolwiek inne choroby, które mogą niekorzystnie wpływać na nerki.
- Jeśli występują jakiekolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D).
- W trakcie przyjmowania produktu Ibandronic acid Accord należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D. Jeżeli jest to niemożliwe, należy o tym poinformować lekarza.
- Jeśli pacjent ka ma problemy z sercem i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów.

W grupie pacjentek leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie, odnotowano przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych. 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, powinna ona natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież
Nie wolno stosować leku Ibandronic acid Accord u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat**.**

Inne leki i Ibandronic acid Accord
Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią
Lek Ibandronic acid Accord należy przyjmować wyłączenie w czasie menopauzy i nie wolno go przyjmować kobietom, które mogą jeszcze urodzić dziecko.

Nie należy zażywać leku Ibandronic acid Accord w ciąży ani w okresie karmienia piersią.
Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ uważa się, że lek Ibandronic acid Accord nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Ibandronic acid Accord zawiera sód
Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce (3 ml), co praktycznie można potraktować, jako brak zawartości sodu.

3. Jak przyjmować lek Ibandronic acid Accord

Zalecana dawka produktu Ibandronic acid Accord w zastrzykach wynosi 3 mg (1 ampułko-strzykawka) co 3 miesiące.

Zastrzyk powinien być podawany dożylnie przez lekarza lub przez wykwalifikowaną/przeszkoloną pielęgniarkę. Nie należy wykonywać zastrzyku samodzielnie.

Roztwór w zastrzykach można podawać wyłącznie dożylnie. Nie wolno stosować go w żaden inny sposób.

Kontynuacja przyjmowania leku Ibandronic acid Accord
Aby uzyskać jak największe korzyści z leczenia, istotne jest przyjmowanie leku Ibandronic acid Accord co 3 miesiące, tak długo jak zaleca to lekarz. Ibandronic acid Accord działa leczniczo w osteoporozie tak długo, jak długo lek ten jest przyjmowany, nawet jeżeli pacjent nie stwierdza i nie odczuwa różnicy. Po 5 latach przyjmowania leku Ibandronic acid Accord należy skonsultować się z lekarzem, w celu ustalenia, czy powinno się kontynuować przyjmowanie leku Ibandronic acid Accord.

Konieczne jest również przyjmowanie suplementów wapnia i witaminy D, zgodne z zaleceniami lekarza.

Przyjęciewiększej niż zalecana dawki leku Ibandronic acid Accord
Może dojść do obniżenia stężenia wapnia, fosforanów lub magnezu we krwi. Lekarz może podjąć działania mające na celu skorygowanie tego typu zmian i może podać zastrzyk zawierający te substancje mineralne.

Pominięcie zastrzyku leku Ibandronic acid Accord
Należy umówić się na wizytę w celu jak najszybszego przyjęcia zastrzyku leku. Następnie należy wrócić do przyjmowania zastrzyków co 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniego zastrzyku.

W razie dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu
- przewlekły ból i zapalenie oczu, (jeśli są długotrwałe)
- 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. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki).
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy zgłosić ten fakt lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.
- poważne, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)
- ból głowy
- ból żołądka (takie jak zapalenie żołądka) lub ból brzucha, niestrawność, nudności, biegunka (luźne stolce) lub zaparcie
- ból mięśni, stawów lub pleców
- uczucie zmęczenia i wyczerpania
- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobolewania mięśni oraz stawów. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakikolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wysypka.

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)
- zapalenie żyły
- ból lub rana w miejscu wstrzyknięcia
- ból kości
- uczucie osłabienia
- ataki astmy oskrzelowej.
- objawy niskiego poziomu wapnia we krwi (hipokalcemia), w tym skurcze lub skurcze mięśni i (lub) uczucie mrowienia w palcach lub wokół ust.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):
- pokrzywka

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek 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 Ibandronic acid Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności, który zamieszczonego na pudełku i na strzykawce po: „EXP”.Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

Osoba wykonująca zastrzyk powinna usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości leku i wyrzucić zużytą strzykawkę i igłę do odpowiedniego pojemnika na tego typu odpady.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ibandronic acid Accord

- Jedna ampułko-strzykawka z 3 ml roztworu zawiera 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).
  Każdy ml roztworu zawiera 1 mg kwasu ibandronowego.
- Pozostałe składniki to sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan trójwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ibandronic acid Accord i co zawiera opakowanie

Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest klarownym, bezbarwnym roztworem. Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 ml roztworu. Ibandronic acid Accord jest dostępny w opakowaniach: 1 ampułko-strzykawka i 1 igła do wstrzykiwań lub 4 ampułko-strzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania
Wytwórca
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy się zapoznać z treścią charakterystyki produktu leczniczego.

Sposób podawania roztworu Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach
Produkt Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach należy wstrzykiwać dożylnie w ciągu 15-30 sekund.

Roztwór ma działanie drażniące, w związku z czym należy go podawać wyłącznie drogą dożylną. W przypadku przypadkowego wstrzyknięcia go do tkanek wokół żyły u pacjentki może wystąpić miejscowe podrażnienie, ból i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia.

Produktu Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach **nie wolno** mieszać z roztworami zawierającymi wapń (takimi jak: roztwór Ringera z dodatkiem mleczanów, sól wapniowa heparyny) ani z innymi lekami podawanymi dożylnie. Gdy produkt Ibandronic acid Accord podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5 %) roztwór glukozy.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia dawki następną iniekcję leku należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia leku należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Przedawkowanie
Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Ibandronic acid Accord.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylnej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię, co może wywołać parestezje. W ciężkich przypadkach może być konieczne podanie odpowiednich dawek glukonianu wapnia, fosforanu potasu lub sodu, jak również siarczanu magnezu we wlewie dożylnym.

Informacje ogólne
Stosowanie produktu Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach, podobnie jak stosowanie innych bisfosfonianów podawanych dożylnie, może powodować przemijające podwyższenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ibandronic acid Accord należy ocenić i wyrównać niedobór wapnia i inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentek ważne jest zapewnianie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D. Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D.

Pacjenki ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, które mogą wywierać niekorzystne działanie na nerki, powinny być poddawane regularnym kontrolom zgodnym z najlepszymi zasadami sztuki lekarskiej w trakcie leczenia.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwań, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań, należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami.