

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ibandronát Mylan 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronové (jako monohydrát natrium-ibandronátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Obsahuje 171,78 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé potahované bikonvexní tablety ve tvaru tobolky označené „I-150“ pod „G“ potiskem černým inkoustem na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1).

Bylo prokázáno snížení rizika zlomenin obratlů, účinnost na zlomeniny krčku proximálního femuru nebyla stanovena.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 150mg potahovaná tableta jednou měsíčně. Tableta má být užita každý měsíc ve stejný kalendářní den.

Přípravek by má být užíván po celonočním lačnění (alespoň 6 hodin) a 1 hodinu před prvním denním jídlem nebo nápojem (jiným než voda) (viz bod 4.5) nebo jakýmkoli dalším léčivým přípravkem nebo doplňkem (včetně vápníku).

Pokud dojde k vynechání dávky, má být pacientka poučena tak, aby poté, co si na dávku vzpomene, užila další den ráno jednu tabletu přípravku Ibandronát Mylan 150 mg, jestliže plánovaný čas užití následující dávky nenastane dříve než za 7 dní. Nadále se pacientka má opět vrátit k plánovanému užívání jedné dávky měsíčně v původně vybraný den.

V případě, že k užití následující dávky má dojít dříve než za 7 dní od užití opomenuté dávky, pacientka vyčká do dne užití nové dávky a pak pokračuje v užívání jedné tablety měsíčně podle původního plánu.

Pacientky nemají užít dvě tablety v průběhu jednoho týdne.

Pacientky mají dostávat doplňky vápníku a/nebo vitamínu D v případě, že jejich příjem potravou není dostatečný (viz body 4.4 a 4.5).

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika kyseliny ibandronové u jednotlivé pacientky, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Zvláštní skupiny pacientek

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Podávání kyseliny ibandronové se pro nedostatečné klinické zkušenosti nedoporučuje u pacientek s clearance kreatininu pod 30 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientek s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy clearance kreatininu je 30 ml/min nebo více, není nutné upravovat dávku.

Pacientky s poruchou funkce jater

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší populace (>65 let)

Žádná úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Ibandronát Mylan 150 mg nemá u dětí mladších 18 let příslušné užití, proto nebyla kyselina ibandronová u této populace studována (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podávání

Perorální podání.

- Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se sklenicí vody (180 až 240 ml). Přípravek se užívá ve stoje nebo ve vzpřímené poloze vsedě. Voda s vysokou koncentrací vápníku se nemá používat. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.
- Po dobu 1 hodiny po požití přípravku Ibandronát Mylan pacientky nemají ulehnout
- Přípravek Ibandronát Mylan se má zapíjet pouze vodou.
- Pacientky nemají tabletu žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech z důvodu rizika vzniku vředů v orofaryngeální oblasti.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- hypokalcemie
- abnormality jícnu, které vedou k opoždění jeho vyprazdňování, jako např. striktura nebo achalázie
- neschopnost stát nebo sedět ve vzpřímené poloze po dobu alespoň 60 minut.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypokalcemie

Před zahájením léčby kyselinou ibandronovou musí být upravena přítomná hypokalcemie. Stejně a účinně mají být léčeny jiné poruchy kostního minerálního metabolismu. U všech pacientek je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

Gastrointestinální poruchy

Perorálně podané bisfosfonáty mohou způsobit lokální podráždění sliznice horního GIT. Vzhledem k těmto možným iritačním účinkům a potenciálu pro zhoršení již existujícího onemocnění je třeba při podávání kyseliny ibandronové pacientkám s aktivními problémy horního GIT (např. známý Barrettův jícen, dysfagie, další nemoci jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy) věnovat zvláštní pozornost.

U pacientek užívajících perorálně bisfosfonáty byly zaznamenány nežádoucí účinky, jako např. esofagitida, jícnové vředy a jícnové eroze, v některých případech závažné a vyžadující hospitalizaci, vzácně s krvácením nebo následované strikturou jícnu nebo perforací. Riziko závažných nežádoucích účinků na jícen se zdá vyšší u pacientek, které nepostupují přesně podle dávkovacích instrukcí a/nebo kteří i po rozvinutí příznaků, které poukazují na onemocnění jícnu, pokračují v užívání perorálních bisfosfonátů. Pacientky mají dávkovacím instrukcím věnovat zvláštní pozornost a mají být schopné podle nich postupovat (viz bod 4.2).

Lékaři mají pozorně sledovat jakékoli známky nebo příznaky signalizující možné poškození jícnu a pacientky mají být poučeny, aby přestaly přípravek Ibandronát Mylan užívat a vyhledaly lékařskou pomoc, pokud se rozvine dysfagie, odynofagie, retrosternální bolest nebo zhoršení, příp. objevení pálení žáhy.

Ačkoliv nebylo v kontrolovaných klinických studiích pozorováno žádné zvýšené riziko, při perorálním podávání bisfosfonátů byly po uvedení přípravku na trh zaznamenány žaludeční a duodenální vředy, v některých případech závažné a s komplikacemi.

Vzhledem k tomu, že podráždění gastrointestinálního traktu mohou kromě bifosfonátů způsobit také nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDS), je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u pacientů s osteoporózou léčených kyselinou ibandronovou (viz bod 4.8).

U pacientek s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou přípravkem Ibandronát Mylan doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro danou pacientku.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u dané pacientky mají být zohledněny následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatochirurgické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientkám doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Ibandronát Mylan. Během léčby mají být invazivní stomatochirurgické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Ibandronát Mylan.

Plán léčby pacientek s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Ibandronát Mylan, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientek léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientek léčených bisfosfonáty, které utrpěly zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientek, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacientky je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásily jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacientky, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Porucha funkce ledvin

Pro nedostatek klinických zkušeností není kyselina ibandronová doporučována u pacientek s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (viz bod 5.2).

Intolerance galaktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy

interakce Interakce mezi léčivými přípravky a potravinami

Biologická dostupnost perorálně podané kyseliny ibandronové je obecně v přítomnosti potravy snížena. V souladu s nálezy ze studií na zvířatech interferují s absorpcí kyseliny ibandronové zvláště výrobky obsahující vápník, včetně mléka a jiné polyvalentní kationty (jako jsou hliník, hořčík, železo). Pacientky tedy mají před užitím kyseliny ibandronové dodržet celonoční lačnění (alespoň 6 hodin) a nemají přijímat potravu další hodinu po požití kyseliny ibandronové (viz bod 4.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Metabolické interakce nejsou pravděpodobné, protože kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské jaterní izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že u potkanů neindukuje jaterní systém cytochromu P450 (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze ledvinami a nepodléhá žádné biotransformaci.

Přípravky s vápníkem, antacida a některé perorální léčivé přípravky obsahující polyvalentní kationty

Přípravky s vápníkem, antacida a některé perorální léčivé přípravky obsahující polyvalentní kationty (jako jsou hliník, hořčík, železo) pravděpodobně interferují s absorpcí kyseliny ibandronové. Pacientky tedy nemají užít jiný perorální léčivý přípravek alespoň 6 hodin před a 1 hodinu po užití přípravku Ibandronát Mylan.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Vzhledem k tomu, že podání kyseliny acetylsalicylové, nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAIDs) a bisfosfonátů je spojeno s gastrointestinálním podrážděním, je třeba při souběžném podání dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

H₂ blokátory nebo inhibitory protonové pumpy

Při porovnávání měsíčního a denního dávkovacího režimu u více než 1500 pacientek zahrnutých do studie BM 16549 bylo zjištěno, že po jednom roce 14 % z nich užívá blokátory histaminu (H₂) nebo inhibitory protonové pumpy a po dvou letech užívá tyto léky 18 % pacientek. V této skupině pacientek byly účinky kyseliny ibandronové na horní část gastrointestinálního traktu při podávání dávky 150 mg jednou měsíčně podobné jako u pacientek léčených kyselinou ibandronovou v dávce 2,5 mg jednou denně.

U zdravých mužů-dobrovolníků a u postmenopauzálních žen vedlo intravenózní podání ranitidinu ke zvýšení biologické dostupnosti kyseliny ibandronové zhruba o 20 %, pravděpodobně v důsledku snížené kyselosti žaludku. Protože však toto zvýšení je v mezích normální variability biologické dostupnosti kyseliny ibandronové, není při podání přípravku Ibandronát Mylan současně s H₂ blokátory nebo jinými léčivými látkami zvyšujícími pH žaludku nutná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Ibandronát Mylan je určen pouze pro ženy v postmenopauze a nesmí ho užívat ženy ve fertilním věku.

Neexistují dostatečné údaje o užívání kyseliny ibandronové u těhotných žen. Studie na potkanech prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Ibandronát Mylan nemá být podáván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie na potkanech v laktaci prokázaly po intravenózním podání přítomnost nízkých hladin kyseliny ibandronové v mléce. Přípravek Ibandronát Mylan nemá být podáván během kojení.

Fertilita

Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že kyselina ibandronová nemá žádný nebo pouze nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti, gastrointestinální podráždění, zánět oka (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly artralgie a příznaky podobné chřipce. Tyto příznaky jsou obvyklé ve spojitosti s podáním první dávky, obecně mají krátké trvání, jsou mírné nebo středně

závažné intenzity a obvykle odezní během pokračující léčby bez potřeby zvláštních opatření (viz bod “Onemocnění podobné chřipce”).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 je uveden kompletní seznam známých nežádoucích účinků. Bezpečnost perorální léčby kyselinou ibandronovou 2,5 mg při podávání jednou denně byla posuzována u 1251 pacientek léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, přičemž většina těchto pacientek pocházela z klíčové tříleté studie se zlomeninami (MF 4411).

V klinické studii (BM 16549) trvající dva roky, která byla prováděna u postmenopauzálních žen s osteoporózou, bylo zjištěno, že celková bezpečnost kyseliny ibandronové při podávání 150 mg jednou měsíčně a při podávání kyseliny ibandronové 2,5 mg jednou denně je obdobná. Celkový procentuální podíl pacientek, u nichž došlo k výskytu nežádoucích účinků, byl 22,7 % po jednom roce a 25,0 % po dvou letech u pacientek užívajících kyselinu ibandronovou v dávce 150 mg jednou. Ve většině případů nedošlo k ukončení léčby.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se objevily u postmenopauzálních žen léčených přípravkem s kyselinou ibandronovou 150 mg jednou měsíčně nebo kyselinou ibandronovou 2,5 mg denně ve fázi III studií BM 16549 a MF 4411 a po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
Poruchy imunitního systému		Exacerbace astmatu	Reakce přecitlivělosti	Anafylaktická reakce/šok*†
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať		
Poruchy oka			Zánět oka*†	
Gastrointestinální poruchy*	Esofagitida, gastritida, refluxní choroba jícnu, dyspepsie, průjem, bolest břicha, nauzea	Esofagitida včetně esofageálních ulcerací nebo striktur a dysfagie, zvracení, flatulence	Duodenitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka		Angioedém, otok obličeje, kopřivka	Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové křeče,	Bolest zad	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti*† Osteonekróza zevního zvukovodu

	muskuloskeletální ztuhlost			(skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění podobné chřipce*	Únava		

*Viz další informace níže

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Skupině pacientek s onemocněním postihujícím gastrointestinální trakt v anamnéze včetně pacientek s peptickým vředem bez krvácení nebo hospitalizace v poslední době a včetně pacientů s dyspepsií nebo refluxem, kterým byla aplikována příslušná medikace, byl v rámci klinické studie podáván léčivý přípravek jednou měsíčně. U těchto pacientek nebyl nalezen žádný rozdíl v incidenci nežádoucích účinků postihujících horní část gastrointestinálního traktu při léčebném režimu s dávkami 150 mg jednou měsíčně oproti dávkovacímu režimu s 2,5 mg jednou denně.

Onemocnění podobné chřipce

Hlášené příznaky chřipkového typu v akutní fázi nebo symptomy zahrnovaly bolest svalů, bolest kloubů, horečku, třesavku, únavu, nevolnost, ztrátu chuti k jídlu nebo bolest kostí.

Osteonekróza čelisti

Případy osteonekrózy čelisti byly hlášeny převážně u pacientek s nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování kyseliny ibandronové.

Zánět oka

Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientek léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/shoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě v případě předávkování kyselinou ibandronovou.

Na základě známých vlastností této terapeutické skupiny může perorální předávkování vyvolat nežádoucí reakce v oblasti horní části trávicí soustavy (např. pocit nevolnosti, dyspepsii, ezofagitidu, gastritidu nebo vznik vředu) nebo hypokalcemii. K vyvážení přípravku Ibandronát Mylan má být podáno mléko nebo antacida a má být zahájena symptomatická léčba všech nežádoucích reakcí.

Vzhledem k riziku podráždění jícnu nemá být vyvoláváno zvracení a pacientka má zůstat ve vzpřímené poloze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty.
ATC kód: M05BA06

Mechanismus účinku

Kyselina ibandronová je vysoce účinný bisfosfonát, který patří do skupiny aminobisfosfonátů, působí selektivně na kostní tkáň a specificky inhibuje aktivitu osteoklastů bez přímého ovlivnění kostní novotvorby. Neinterferuje s aktivací osteoklastů. Podávání kyseliny ibandronové vede k postupnému přibývání kostní hmoty a snížení výskytu zlomenin potlačením zvýšeného kostního obratu do premenopauzálních hodnot u žen po menopauze.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkem kyseliny ibandronové je inhibice kostní resorpce. V pokusech provedených *in vivo* zabraňuje podávání kyseliny ibandronové úbytku kostní hmoty experimentálně navozenému porušením funkce gonád, podáním retinoidů, přítomností nádorů nebo extraktů z nádorů. Endogenní kostní resorpce je inhibována rovněž u mladých (rychle rostoucích) potkanů, což vede ke zvýšení podílu normální kostní hmoty ve srovnání s neléčenými zvířaty.

Zvířecí modely potvrzují, že kyselina ibandronová je vysoce účinný inhibitor aktivity osteoklastů. U rostoucích potkanů nebyly prokázány žádné známky porušené mineralizace, a to dokonce ani v dávkách 5 000krát vyšších než je dávka nezbytná pro léčbu osteoporózy.

Dlouhodobé každodenní podávání i podávání po určitých časových intervalech (s dlouhotrvajícím obdobím bez aplikace přípravku) u potkanů, psů a opic vedlo k tvorbě nové kostní hmoty se zachovanou normální kvalitou a udrželo nebo zvýšilo mechanickou pevnost, a to dokonce v dávkách toxického rozsahu. U pacientek, kterým byla podávána kyselina ibandronová, byla v klinické studii (MF 4411) potvrzena účinnost podávání kyseliny ibandronové proti výskytu zlomenin, a to jak při každodenním podávání kyseliny ibandronové, tak i při podávání v delších časových intervalech s obdobím 9-10 týdnů bez podání dávky.

Při studiu na zvířecích modelech navodilo podávání kyseliny ibandronové biochemické změny vypovídající o dávkově závislé inhibici kostní resorpce, včetně suprese močových biochemických markerů degradace kostního kolagenu (jako jsou deoxypyridinolin a příčně vázané N- telopeptidy kolagenu typu I (NTX)).

Ve fázi I bioekvivalenční studie zahrnující 72 postmenopauzálních žen, kterým byly perorálně podány celkem 4 dávky 150 mg kyseliny ibandronové každých 28 dní, byla po podání první dávky pozorována inhibice sérového CTX. Tato inhibice nastala dříve než 24 hodin po užití dávky (medián inhibice 28 %), přičemž k maximální inhibici došlo o 6 dní později (medián maximální inhibice 69 %). Po podání třetí a čtvrté dávky byl medián maximální inhibice 6 dní po užití 74 %, a po 28 dnech od podání čtvrté dávky došlo ke snížení mediánu inhibice na 56 %. Bez dalšího podávání léčiva dochází ke ztrátě supresivního účinku na biochemické markery kostní resorpce.

Klinická účinnost

Užití nezávislých rizikových faktorů, jako například nízký BMD, věk, přítomnost již prodělaných zlomenin, zlomeniny v rodinné anamnéze, rychlý úbytek kostní hmoty a nízký body mass index, má být zváženo z důvodu identifikace žen, u kterých je zvýšené riziko výskytu osteoporotických zlomenin.

Kyselina ibandronová 150 mg jednou měsíčně

Denzita kostní hmoty ("bone mineral density", BMD)

Ve dvouleté, dvojitě zaslepené multicentrické klinické studii (BM 16549) prováděné u postmenopauzálních žen s osteoporózou (vstupní hodnota BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5 SD) bylo prokázáno, že podávání kyseliny ibandronové v dávce 150 mg jednou měsíčně je z hlediska zvýšení BMD přinejmenším stejně účinné, jako podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg jednou denně. Tato účinnost byla prokázána jak analýzou primární účinnosti po jednom roce, tak v konfirmační analýze výsledných ukazatelů po dvou letech léčby (tabulka 2).

Tabulka 2: Medián relativní hodnoty změny BMD ve srovnání se vstupní hodnotou u bederní páteře, u celého proximálního femuru, v krčku femuru a v trochanteru po jednom roce (analýza primární účinnosti) a po dvou letech léčby (u populace "per protokol") ve studii BM 16549.

	Údaje ze studie BM 16549 po jednom roce		Údaje ze studie BM 16549 po dvou letech	
Medián relativní hodnoty změny BMD ve srovnání se vstupní hodnotou % [95% CI]	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=318)	Kyselina ibandronová 150 mg jednou měsíčně (N=320)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=294)	Kyselina ibandronová 150 mg jednou měsíčně (N=291)
BMD bederní páteře L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
BMD celého proximálního femuru	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD v krčku femuru	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD v trochanteru	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Kromě toho bylo v prospektivně plánovaných analýzách potvrzeno, že na zvýšení BMD bederní páteře má kyselina ibandronová 150 mg jednou měsíčně lepší účinek než kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně, $p=0,002$ po jednom roce léčby a $p<0,001$ po dvou letech léčby.

Po jednom roce léčby (analýza primární účinnosti) došlo u 91,3 % ($p=0,005$) pacientek užívajících přípravek kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně ke zvýšení BMD bederní páteře na vstupní nebo vyšší hodnotu (odpověď na léčbu), u pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně k odpovědi na léčbu došlo v 84,0 % případů. Po dvou letech léčby odpovídalo na léčbu ve skupině léčené kyselinou ibandronovou 150 mg jednou měsíčně 93,5 % ($p=0,004$) pacientek a ve skupině léčené kyselinou ibandronovou 2,5 mg jednou denně odpovídalo na léčbu 86,4 % pacientek.

Pokud jde o BMD celého proximálního femuru, došlo po jednom roce léčby u 90,0 % ($p<0,001$) pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a u 76,7 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně ke zvýšení BMD celého proximálního femuru na vstupní nebo vyšší hodnotu. Po dvou letech léčby došlo u 93,4 % ($p<0,001$) pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a u 78,4 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně ke zvýšení BMD celého proximálního femuru na vstupní nebo vyšší hodnotu.

Při použití přísnějšího kritéria, kterým je kombinace BMD bederní páteře a BMD celého proximálního femuru, odpovídalo na léčbu po jednom roce 83,9 % ($p<0,001$) pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a 65,7 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně. Po dvou letech léčby splňovalo tato kritéria 87,1 % ($p<0,001$) pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a 70,5 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně.

Biochemické markery kostní obnovy

Klinicky významné snížení hladin CTX v séru bylo pozorováno ve všech časových bodech studie, tedy v měsících 3, 6, 12 a 24. Po jednom roce léčby (analýza primární účinnosti) byl medián relativní změny ve srovnání se vstupní hodnotou u pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně -76 % a u pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně -67 %. Po dvou letech léčby byl medián relativní změny ve srovnání se vstupní hodnotou -68 % ve skupině s dávkou 150 mg jednou měsíčně a -62 % ve skupině s dávkou 2,5 mg jednou denně.

Po jednom roce léčby došlo u 83,5 % ($p=0,006$) pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a u 73,9 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně k odpovědi na léčbu (definována jako snížení o >50 % ve srovnání se vstupní hodnotou). Po dvou letech byla odpověď na léčbu ve skupině léčené 150 mg měsíčně u 78,7 % ($p=0,002$) pacientek a ve skupině léčené 2,5 mg denně u 65,6 % pacientek.

Na základě výsledků studie BM 16549 lze očekávat, že kyselina ibandronová podávaná v dávce 150 mg jednou měsíčně bude přinejmenším stejně účinná v prevenci zlomenin, jako při podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg jednou denně.

Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně

V úvodní tříleté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující výskyt zlomenin (MF 4411) bylo prokázáno statisticky významné a léčebně relevantní snížení incidence nových radiograficky prokázaných, morfometrických a klinických zlomenin obratlů (tabulka 3). V této studii byla posuzována perorální forma kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg jednou denně a 20 mg periodicky v rámci výzkumného režimu. Kyselina ibandronová byla užívána 60 minut před prvním denním jídlem nebo nápojem (období lačnění po požití přípravku). Do studie byly zařazeny ženy ve věku od 55 do 80 let, alespoň 5 let po menopauze, s BMD bederní páteře v rozmezí od 2 do 5 SD pod průměr premenopauzálních žen (T-skóre), a to alespoň v jednom obratli [L1 - L4] a s jednou až čtyřmi předchozími zlomeninami obratlů. Všechny pacientky dostávaly 500 mg vápníku a 400 IU vitamínu D denně. Účinnost byla posuzována u 2928 pacientek. Užívání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně vedlo ke statisticky významnému a léčebně relevantnímu snížení incidence nových zlomenin obratlů. Za tři roky trvání studie byl snížen výskyt nových radiograficky potvrzených zlomenin obratlů o 62 % ($p=0,0001$). Po 2 letech bylo pozorováno snížení relativního rizika o 61 % ($p=0,0006$). Po jednom roce léčby nebyl statisticky významný rozdíl zaznamenán ($p=0,056$). Účinek na zlomeniny byl během trvání celé studie konzistentní. Nebyl žádný náznak svědčící o oslabení tohoto účinku v čase. Incidence klinických zlomenin obratlů byla také signifikantně snížena o 49 % ($p=0,011$). Výrazný účinek na vertebální zlomeniny se dále odrazil ve statisticky významném snížení ztráty tělesné výšky ve srovnání s placebem ($p<0,0001$).

Tabulka 3: Výsledky 3leté studie MF 4411 sledující účinek na zlomeniny (% , 95 % CI)		
	Placebo (N=974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=977)
Snížení relativního rizika Nové morfometrické vertebální fraktury		62 % (40,9; 75,1)
Incidence nových morfometrických vertebálních fraktur	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Snížení relativního rizika klinických vertebálních fraktur		49 % (14,03; 69,49)
Incidence klinických vertebálních fraktur	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)

BMD - průměrná změna oproti vstupní hodnotě v bederní páteři ve 3. roce	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD - průměrná změna oproti vstupní hodnotě v celkovém proximálním femuru ve 3. roce	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Terapeutický efekt kyseliny ibandronové byl dále posuzován v analýze subpopulace patientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5. Snížení rizika zlomeniny obratle bylo velmi obdobné jako u celé sledované populace.

Tabulka 4: Výsledky 3leté studie MF 4411 (% , 95 % CI) u patientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5.

	Placebo (N=587)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=575)
Snížení relativního rizika Nové morfometrické vertebrální fraktury		59 % (34,5; 74,3)
Incidence nových morfometrických vertebrálních fraktur	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Snížení relativního rizika klinických vertebrálních fraktur		50 % (9,49; 71,91)
Incidence klinických vertebrálních fraktur	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD - průměrná změna oproti vstupní hodnotě v bederní páteři ve 3. roce	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD - průměrná změna oproti vstupní hodnotě v celkovém proximálním femuru ve 3. roce	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

V celkové populaci patientek zařazených do studie MF4411 nebylo zaznamenáno snížení počtu nevertebrálních zlomenin, avšak při denním podávání kyseliny ibandronové byla prokázána účinnost u vysoce rizikové subpopulace (s hodnotami BMD T-skóre < -3.0 v krčku proximálního femuru), kde bylo zaznamenáno snížení rizika nevertebrálních zlomenin o 69 %.

Denní podávání dávky 2,5 mg vedlo k postupnému zvyšování BMD jak v oblasti obratlů, tak na ostatních místech skeletu.

Za tři roky léčby bylo zvýšení BMD bederní páteře ve srovnání s placebem 5,3 % a 6,5 % oproti vstupní hodnotě. V oblasti proximálního femuru byla zaznamenána zvýšení oproti vstupním hodnotám o 2,8 % v krčku femuru, 3,4 % pokud jde o hodnoty BMD celé oblasti kyčelního kloubu a 5,5 % v trochanteru.

Biochemické markery kostního obrátu (jako jsou močový CTX a sérový osteokalcin) vykazaly očekávanou supresi na premenopauzální úroveň a maximální suprese bylo dosaženo během období 3-6 měsíců.

Klinicky významný pokles biochemických markerů kostní resorpce o 50 % byl pozorován již jeden měsíc po zahájení léčby kyselinou ibandronovou 2,5 mg.

Po vysazení léčby dochází k návratu k patologicky zvýšené osteoresorpci spojené s postmenopauzální osteoporózou.

Histologická analýza kostních biopsií odebraných po dvou a třech letech léčby žen po menopauze prokázala normální kvalitu kosti a neprokázala žádné známky porušené mineralizace.

Pediatrická populace (viz bod 4.2 a bod 5.2)

Podávání kyseliny ibandronové nebylo studováno v pediatrické populaci, proto nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti nebo bezpečnosti pro tuto skupinu pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Různé studie u zvířat i lidí prokázaly, že primární farmakologické účinky kyseliny ibandronové na kost nejsou v přímém vztahu k jejím aktuálním plazmatickým koncentracím.

Absorpce

Absorpce kyseliny ibandronové v horní části gastrointestinálního traktu je po perorálním podání rychlá a plazmatické koncentrace se zvyšují v závislosti na dávce až do perorální dávky 50 mg, přičemž při dávkách nad 50 mg byl vzestup vyšší, než by odpovídalo zvýšení dávky. Maximální pozorované plazmatické koncentrace byly dosaženy během 0,5 až 2 hodin (průměrně za 1 hodinu) ve stavu nalačno a absolutní biologická dostupnost byla okolo 0,6 %. Stupeň absorpce je porušen, je-li přípravek podán s jídlem nebo nápojem (jiným než voda). Biologická dostupnost je při podání kyseliny ibandronové se standardní snídaní snížena zhruba o 90 % ve srovnání s biologickou dostupností pozorovanou u lačných osob. Žádný významný pokles biologické dostupnosti není pozorován, je-li kyselina ibandronová podána 60 minut před prvním denním jídlem. V případě požití jídla nebo nápoje dříve než za 60 minut po podání kyseliny ibandronové jsou sníženy jak biologická dostupnost, tak přírůstek BMD.

Distribuce

Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže v kosti nebo je vyloučena do moči. Konečný distribuční objem u člověka je alespoň 90 l a velikost dávky, která se dostane do kosti je odhadována na 40-50 % cirkulující dávky. Vazba na plazmatické bílkoviny u člověka je přibližně 85 % - 87 % (zjištěno *in vitro* při terapeutických koncentracích) a tudíž potenciál pro interakce s jinými léčivými přípravky způsobené vytěsněním z vazby je nízký.

Biotransformace

Metabolizace kyseliny ibandronové nebyla prokázána u zvířat ani u lidí.

Eliminace

Absorbovaný podíl kyseliny ibandronové je odstraněn z cirkulace vychytáním v kosti (absorpce v kosti je odhadována u postmenopauzálních žen na 40-50 %) a zbývající podíl je vyloučen v nezměněném stavu ledvinami. Nevstřebaná frakce kyseliny ibandronové je vyloučena v nezměněném stavu stolicí.

Rozmezí pozorovaných poločasů je široké a terminální poločas se obecně pohybuje v rozmezí 10-72 hodin. Vypočtené hodnoty jsou z velké části závislé na trvání studie, použité dávce a citlivosti stanovení, proto je skutečný terminální poločas stejně jako u jiných bisfosfonátů pravděpodobně mnohem delší. Časně dosažené plazmatické koncentrace se však rychle snižují a dosahují 10 % vrcholových hodnot během 3 a 8 hodin po intravenózním, resp. perorálním podání.

Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká, s průměrnými hodnotami v rozmezí 84-160 ml/min. Renální clearance (zhruba 60 ml/min u zdravých postmenopauzálních žen) odpovídá za 50-60 % celkové clearance a je v relaci s clearancí kreatininu. Rozdíl mezi celkovou a renální clearancí odráží vychytávání přípravku kostí.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

Pohlaví

Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen obdobné.

Rasa

Neexistují žádné důkazy pro klinicky významné rozdíly v chování kyseliny ibandronové u příslušníků jednotlivých etnických skupin bělošského a asijského původu. U pacientek afrického původu jsou k dispozici pouze omezená data.

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Renální clearance kyseliny ibandronové u pacientek s různým stupněm poruchy funkce ledvin je přímo úměrná clearance kreatininu.

U pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} vyšší nebo rovna 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky. Tato skutečnost byla prokázána ve studii BM 16549, která zahrnovala většinu pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Pacientky s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} nižší než 30 ml/min), které denně dostávaly 10 mg kyseliny ibandronové v perorální formě po dobu 21 dnů, měli 2-3krát vyšší plazmatické koncentrace než osoby s normální funkcí ledvin a celková clearance kyseliny ibandronové činila 44 ml/min. Po intravenózním podání dávky 0,5 mg se u osob s těžkou poruchou funkce ledvin snížila celková, renální a nerenální clearance o 67 %, 77 %, resp. 50 %, nebyl však pozorován pokles snášenlivosti spojený se zvýšenou expozicí. Pro nedostatečné klinické zkušenosti není kyselina ibandronová doporučována u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2 a bod 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronové nebyla posuzována u pacientek v konečné fázi onemocnění ledvin léčených jinými způsoby než hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronové u těchto pacientek není známa, proto kyselina ibandronová nemá být za těchto okolností podávána.

Pacientky s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

Neexistují žádné údaje o farmakokinetice kyseliny ibandronové při podávání u pacientek s poruchou funkce jater. Játra nemají významnou úlohu v clearanci kyseliny ibandronové, která není metabolizována, ale je vylučována ledvinami a absorbována v kostech. U pacientek s poruchou funkce jater není tedy úprava dávky nutná.

Starší populace (viz bod 4.2)

V multivariační analýze nebyl prokázán věk jako nezávislý faktor žádného ze sledovaných farmakokinetických parametrů. Jediným faktorem, který je nutné vzít v úvahu, je pokles funkce ledvin s věkem (viz bod Pacientky s poruchou funkce ledvin).

Pediatrická populace (viz bod 4.2 a bod 5.1)

Neexistují žádné údaje o užívání kyseliny ibandronové v těchto věkových skupinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxické účinky, např. známky poškození ledvin, byly pozorovány u psů pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

Mutagenita/kancerogenita:

Nebyly pozorovány žádné známky kancerogenního potenciálu. Studie na genotoxicitu neodhalily žádný důkaz genetické aktivity kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita:

Nebyl nalezen žádný důkaz přímé fetální toxicity nebo teratogenního účinku kyseliny ibandronové u perorálně léčených potkanů a králíků a nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky na rozvoj F1 generace u potkanů v expozici extrapolované na alespoň třicetipětinásobek expozice u člověka. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s

intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové ve studiích reprodukční toxicity se u potkanů nelišily od nežádoucích účinků pozorovaných u bisfosfonátů jako celé skupiny. Zahrnují snížený počet implantačních míst, interferenci s přirozeným způsobem porodu (dystocie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (tzv. "renal pelvis ureter syndrom").

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Povidon

Mikrokryсталická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hyprolóza

Makrogol 3350

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Potisk

Šelak – 45 %

Černý oxid železitý

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA-Al-PVC/Al blistr, balení po 3 potahovaných tabletách.

Upozornění:

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen je přípravek registrován pod názvem Ibandronic Acid Mylan. Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko

Souběžný dovozce:

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/715/09-C/PI/038/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace 13. 10. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 10. 2022