

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Osagrand 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 269 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety o velikosti cca 14,10 × 7,00 mm.

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 femuru nebyla stanovena.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Přípravek Osagrand 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, musí být pacientka poučena tak, aby poté, co si na dávku vzpomene, užila další den ráno jednu tabletu přípravku Osagrand, jestliže plánovaný čas užití následující dávky nenastane dříve než za 7 dní. Nadále by se pacientka měla opět vrátit k plánovanému užívání jedné dávky měsíčně v původně vybraný den.

V případě, že by k užití následující dávky mělo 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 by měly dostávat doplňky vápníku a/nebo vitaminu 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 přípravku Osagrand u jednotlivých pacientek, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha 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 mírným až středně závažným poškozením ledvin, kdy clearance kreatininu je 30 ml/min nebo více, není nutné upravovat dávku.

Porucha 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

Užití kyseliny ibandronové u dětí mladších 18 let není relevantní, proto nebyla kyselina ibandronová u této populace studována (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

- Tablety je nutno polykat celé a zapít sklenicí vody (180–240 ml), pacientka přitom musí zpříma sedět nebo stát. 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 Osagrand nesmějí pacientky ulehnout.
- Přípravek Osagrand lze zapíjet pouze vodou.
- Pacientky nesmí tabletu žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech, protože tak by mohlo dojít ke vzniku vředů v hltanu a ústech.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku 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 vzprámené 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. Jiné poruchy kostního a minerálního metabolismu také mají být účinně léčeny. U všech pacientek je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitaminu D.

Gastrointestinální podráždění

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 věnovat zvláštní pozornost pacientkám s aktivními problémy horního

GIT (např. diagnostikovaný Barrettův jícen, dysfagie, další nemoci jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy).

U pacientek užívajících perorálně bisfosfonáty byly zaznamenány nežádoucí účinky, jako např. ezofagitida, 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 být vyšší u pacientek, které nepostupují přesně podle dávkovacích instrukcí a/nebo které i po rozvinutí příznaků, které poukazují na onemocnění jícnu, pokračují v užívání perorálních bisfosfonátů. Pacientky mají dávkovacím instrukcím věnovat zvláštní pozornost a mají být schopny podle nich postupovat (viz bod 4.2).

Lékař má aktivně pátrat po všech příznacích, které by mohly ukazovat na možnou reakci jícnu, a pacientky mají být poučeny, aby léčbu kyselinou ibandronovou přerušili a upozornili lékaře, jakmile se u nich rozvine dysfagie, odynofagie, retrosternální bolest nebo zhoršení, příp. objevení se pálení žáhy.

Ačkoliv nebylo v kontrolovaných klinických studiích pozorováno žádné zvýšené riziko, při perorálním podávání bisfosfonátu 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 bisfosfonátů způsobit také nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAIDs), je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

Osteonekróza čelisti

U pacientek s osteoporózou léčených přípravkem Osagrand byly po uvedení přípravku na trh velmi vzácně hlášeny případy osteonekrózy čelisti (viz bod 4.8).

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

U pacientek s konkomitantními rizikovými faktory se před zahájením léčby přípravkem Osagrand doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při vyhodnocení individuálního rizika vzniku osteonekrózy čelisti mají být zvažovány následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko pro vysoce účinné látky), cesta podání (vyšší riziko při parenterálním podání) a kumulativní dávka léčby kostní resorpce;
- maligní nádorové onemocnění, komorbidita (např. anemie, koagulopatie, infekce), kouření;
- konkomitantní terapie: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku;
- špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně naléhající zubní protézy, stomatologická onemocnění v anamnéze, invazivní stomatologické výkony (např. extrakce zubů).

Všechny pacientky mají být vyzvány, aby během léčby přípravkem Osagrand udržovaly dobrou ústní hygienu, absolvovaly rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásily jakékoliv příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok. Během léčby mají být invazivní stomatologické výkony prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a nemají se provádět v době blízké podání přípravku Osagrand.

Plán léčby pacientek s osteonekrózou čelisti by měl být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, měl by být zváženo dočasné přerušení léčby přípravkem Osagrand.

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 pacientů 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 projevat 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 pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, 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.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, boku nebo kyčle, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou neúplnou 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).

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem 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 přípravku Osagrand, zejména výrobky obsahující vápník, včetně mléka, a jiné polyvalentní kationty (jako jsou hliník, hořčík, železo) pravděpodobně interferují s absorpcí kyseliny ibandronové. Pacientky tedy mají před užitím kyseliny ibandronové dodržet celonoční lačnění (alespoň 6 hodin) a nemají přijímat potravu další hodinu po užití kyseliny ibandronové (viz bod 4.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Metabolické interakce nejsou pravděpodobné, protože kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské jaterní izoenzymy cytochromu 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 kyseliny ibandronové.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Vzhledem k tomu, že podání kyseliny acetylsalicylové, nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID) 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 1 500 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 kyseliny ibandronové současně s H₂ blokátory nebo jinými léčivými látkami zvyšujícími pH žaludku nutná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Osagrand je určen pouze pro ženy po menopauze a nesmí ho užívat ženy ve fertilním věku. Neexistují dostatečné údaje o užívání kyseliny ibandronové těhotnými ženami. Studie na potkanech prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Kyselina ibandronová nemá být podávána 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. Kyselina ibandronová nemá být podávána 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 přípravek Osagrand nemá žádný nebo má zanedbatelný 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 jsou artralgie a příznaky podobné chřipce. Tyto příznaky jsou typické ve spojitosti s podáním první dávky, obecně mají krátké trvání, jsou mírné až střední intenzity a obvykle odezní během pokračující léčby bez dalších 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 v dávce 2,5 mg jednou denně byla hodnocena u 1251 pacientek léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, z nichž většina pacientek pocházela z tříleté klíčové studie sledující výskyt zlomenin (MF4411).

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 2,5 mg jednou denně je obdobná. Celkový podíl pacientek, u nichž došlo k výskytu nežádoucích účinků během užívání 150 mg kyseliny ibandronové jednou měsíčně, byl 22,7 % po jednom roce a 25,0 % po dvou letech. 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se objevily u postmenopauzálních žen léčených kyselinou ibandronovou 150 mg jednou měsíčně nebo 2,5 mg denně ve studiích fáze III: BM16549 a MF4411 a po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Exacerbace astmatu
	Vzácné	Hypersenzitivní reakce
	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce/šok*†
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hypokalcemie†
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě
Poruchy oka	Vzácné	Zánět oka*†
Gastrointestinální poruchy	Časté	Ezofagitida, gastritida, gastroezofageální refluxní choroba, dyspepsie, průjem, bolest břicha, nauzea
	Méně časté	Ezofagitida včetně ezofageálních ulcerací nebo striktur a dysfagie, zvracení, flatulence
	Vzácné	Duodenitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
	Vzácné	Angioedém, otok obličeje, urtikarie
	Velmi vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†,

		bulózní dermatitida†
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové křeče, muskuloskeletální ztuhlost
	Méně časté	Bolest zad
	Vzácné	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†
	Velmi vzácné	Osteonekróza čelisti*†, osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Onemocnění podobné chřipce*
	Méně časté	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 pacientek 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 a bolest kostí.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientek s nádorovým onemocněním léčených přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

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 pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě v případě předávkování kyselinou ibandronovou. Nicméně 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 kyseliny ibandronové 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 k léčbě onemocnění kostí, bisfosfonáty.

ATC kód: M05B A06.

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 zabráňuje 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 potřebná pro léčbu osteoporózy.

Dlouhodobé podávání jak denní, tak intermitentní (s prodlouženými intervaly bez aplikace dávky) u potkanů, psů a opic vedlo k tvorbě nové kostní hmoty se zachovanou normální kvalitou a udrželo nebo zvýšilo mechanickou pevnost, a to i v dávkách toxického rozsahu. U lidí bylo v klinické studii (MF 4411) potvrzeno, že kyselina ibandronová je účinná proti výskytu zlomenin, a to jak při každodenním podávání, tak i při intermitentním podávání s obdobím 9–10 týdnů bez podání dávky.

Při studiu na živočišných modelech navodilo podávání kyseliny ibandronové biochemické změny vypovídající o inhibici kostní resorpce závislé na dávce, 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 přípravku 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

Nezávislé rizikové faktory, jako například nízký BMD, věk, přítomnost již prodělaných zlomenin, zlomeniny v rodinné anamnéze, rychlý obrat kostní hmoty a nízký body mass index, se mají vzít v úvahu identifikaci žen, u kterých je zvýšené riziko výskytu osteoporotických zlomenin.

Kyselina ibandronová 150 mg jednou měsíčně

Denzita kostní hmoty (bone mineral density, BMD)

Ve dvouleté, dvojité 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 potvrzena jak primární analýzou po prvním roce léčby, tak i konfirmační analýzou po dvou letech léčby (tabulka 2).

Tabulka 2: Průměrná relativní změna 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	
Průměrná relativní změna od výchozích hodnot v % [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 v bederní páteři 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 v celkovém proximálním 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]

Navíc byla prokázána superiorita podávání kyseliny ibandronové 150 mg jednou měsíčně nad podáváním 2,5 mg jednou denně, z hlediska zvýšení BMD v bederní páteři v prospektivně plánované analýze po jednom roce ($p = 0,002$) a po dvou letech ($p < 0,001$).

Po jednom roce léčby (primární analýza účinnosti) došlo u 91,3 % patientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně ke zvýšení BMD v bederní páteři nebo tato hodnota zůstala beze změn (patientky odpovídající na léčbu), v porovnání s 84,0 % patientek, které užívaly kyselinu

ibandronovou 2,5 mg jednou denně ($p = 0,005$). Po dvou letech odpovídalo na léčbu ve skupině léčené kyselinou ibandronovou 150 mg jednou měsíčně 93,5 % patientek a ve skupině léčené kyselinou ibandronovou 2,5 mg jednou denně 86,4 % patientek ($p = 0,004$).

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

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

Biochemické markery kostní obnovy

Klinicky významné snížení hladin CTX v séru bylo pozorováno ve všech časových bodech studie, tedy ve 3., 6., 12. a 24. měsíci. Po jednom roce léčby (primární analýza účinnosti) byl medián relativní změny ve srovnání se vstupní hodnotou 76 % u patientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a 67 % u patientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně. 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 % patientek užívajících kyselinu ibandronovou 150 mg jednou měsíčně a u 73,9 % patientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně ($p = 0,006$) k odpovědi na léčbu (definována jako snížení o ≥ 50 % ve srovnání se vstupní hodnotou). Po dvou letech odpovídalo na léčbu 78,7 % patientek ve skupině léčené 150 mg měsíčně a 65,6 % patientek ve skupině léčené 2,5 mg denně ($p = 0,002$).

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 ve formě tablet jedenkrát denně

V úvodní tříleté, randomizované, dvojité 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 exploratorní studii bylo hodnoceno perorální podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně a 20 mg intermitentně. 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 v bederní páteři v rozmezí od 2 do 5 SD pod premenopauzálním průměrem (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 m. j. vitamínu D denně.

Účinnost byla zhodnocena u 2928 patientek. 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.

Po třech letech léčby byla také signifikantně snížena incidence klinických zlomenin obratlů o 49 % ($p = 0,011$). Výrazný účinek na vertebrální 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 výskytu nových morfometrických vertebrálních fraktur		62 % (40,9; 75,1)
Incidence nových morfometrických vertebrálních fraktur	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Snížení relativního rizika výskytu klinických vertebrálních fraktur		49 % (14,03; 69,49)
Incidence klinických vertebrálních 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 pacientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5 (tabulka 4). Snížení rizika zlomeniny obratle bylo velmi obdobné jako u celé sledované populace.

Tabulka 4: Výsledky 3leté studie MF 4411 (% , 95 % CI) sledující účinek na zlomeniny u pacientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre pod -2,5.

	Placebo (N=587)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=575)
Snížení relativního rizika výskytu nových morfometrických vertebrálních fraktur		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 výskytu 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 pacientek zařazených do studie MF4411 nebylo zaznamenáno snížení počtu nevertebrálních zlomenin, avšak při denním podávání ibandronátu 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 perorální podávání tablet kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg vedlo k postupnému zvyšování BMD jak v oblasti obratlů, tak na ostatních místech skeletu.

Po třech letech léčby bylo zvýšení BMD v bederní páteři ve srovnání s placebem 5,3 % a 6,5 % oproti vstupní hodnotě. V oblasti proximálního femuru byla zaznamenána zvýšení oproti vstupním hodnotám 2,8 % v krčku femuru, 3,4 % v celkovém proximálním femuru a 5,5 % v trochanteru.

Biochemické markery kostního obratu (jako jsou močový CTX a sérový osteokalcin) vykazaly očekávanou supresi na premenopauzální úroveň a dosáhly maxima suprese za 3–6 měsíců užívání 2,5 mg kyseliny ibandronové jednou denně.

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 body 4.2 a 5.2)

Podávání kyseliny ibandronové nebylo v pediatrické populaci studováno, 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 (medián 1 hodina) ve stavu nalačno a absolutní biologická dostupnost byla okolo 0,6 %. Rozsah absorpce klesá, 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 přírůstky BMD.

Distribuce

Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže v kosti nebo je vyloučena do moče. Konečný distribuční objem u člověka je alespoň 90 l a množství dávky, které 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 u zvířat ani lidí prokázána.

Eliminace

Absorbovaná kyselina ibandronová je z krevního oběhu odstraněna absorpcí do kostí (u postmenopauzálních žen jde zhruba o 40–50 %), zbývající množství je v nezměněné formě vyloučeno ledvinami. Nevstřebaný podíl kyseliny ibandronové je vyloučen v nezměněném stavu stolicí. Rozmezí pozorovaných zdánlivých poločasů je široké, zdánlivý 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 rychle snižují a dosahují 10 % maximálních hodnot během 3 a 8 hodin po intravenózním a 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 úměrná clearance kreatininu. Rozdíl mezi celkovou a renální clearance 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. Navíc, kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy cytochromu P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P450 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 pacientů afro-amerického původu jsou k dispozici pouze omezená data.

Porucha funkce ledvin

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

U pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin (Cl vyšší nebo rovna 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky, což bylo prokázáno ve studii BM 16549, která zahrnovala většinu pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Pacientky se závažnou poruchou funkce ledvin (CL nižší než 30 ml/min), které denně dostávaly 10 mg kyseliny ibandronové v perorální formě po dobu 21 dnů, měly 2–3krát vyšší plazmatické koncentrace než osoby s normální funkcí ledvin. Celková clearance kyseliny ibandronové byla 44 ml/min. Po intravenózním podání dávky 0,5 mg se u osob se závažnou 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 se závažnou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a bod 4.4).

Farmakokinetika kyseliny ibandronové nebyla posuzována u pacientek v konečném stádiu onemocnění ledvin léčených jinými způsoby než hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronové u těchto pacientek není známá, proto nemá být kyselina ibandronová za těchto okolností podávána.

Porucha funkce jater (viz bod 4.2)

Neexistují žádné údaje o farmakokinetice při podávání kyseliny ibandronové u pacientek s poruchou funkce jater. Játra nemají významnou úlohu v clearance 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 Porucha funkce ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 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 samic 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 (dystokie) a vyšší výskyt viscerálních variací (tzv. renal pelvis ureter syndrom).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

ludipress (laktóza, povidon K30, krospovidon typ A)
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

potahová soustava Opadry II 85F18422 bílá:
makrogol 3350
oxid titaničitý
mastek
polyvinylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 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 nebo PVC/PVDC/Al blistry, krabička.

Velikost balení: 1, 3 nebo 6 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Kontaminace životního prostředí léky musí být minimální.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/467/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 1. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2023