

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibandronic acid STADA 3 mg
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka s 3 ml injekčného roztoku obsahuje 3 mg kyseliny ibandronovej (vo forme 3,375 mg monohydrátu sodnej soli kyseliny ibandronovej).
Koncentrácia kyseliny ibandronovej v injekčnom roztoku je 1 mg na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Číry, bezfarebný roztok.

pH roztoku je 4,9 – 5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze so zvýšeným rizikom fraktúr (pozri časť 5.1).
Preukázalo sa zníženie rizika vertebrálnych fraktúr, účinnosť pri fraktúrach femorálneho krčka nebola stanovená.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti liečení injekčným roztokom kyseliny ibandronovej majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Dávkovanie:

Odporúčaná dávka kyseliny ibandronovej je 3 mg, podávaná vo forme intravenózneho injekcie počas 15-30 sekúnd každé tri mesiace.

Pacientky musia užívať vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Ak sa dávka vynechá, injekcia sa má podať čo najskôr, ako je možné. Potom sa injekcie majú naplánovať každé tri mesiace od dátumu poslednej injekcie.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientok pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík kyseliny ibandronovej, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientok

Porucha funkcie obličiek

Injekcia kyseliny ibandronovej sa neodporúča použiť u pacientok, ktoré majú sérový kreatinín vyšší ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo ktoré majú klírens kreatinínu (nameraný alebo predpokladaný) nižší ako 30 ml/min, kvôli obmedzeným klinickým údajom dostupným zo štúdií zahŕňajúcimi takéto pacientky (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorých hodnota kreatinínu v sére sa rovná alebo je nižšia ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl), alebo ktoré majú klírens kreatinínu (nameraný alebo predpokladaný) rovný alebo vyšší ako 30 ml/min, nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Staršie pacientky (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje relevantné používanie kyseliny ibandronovej u detí do 18 rokov, kyselina ibandronová sa neštudovala v tejto populácii (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania:

Na intravenózne použitie počas 15-30 sekúnd každé tri mesiace.

Je potrebné prísne dodržiavať intravenózny spôsob podania (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6
- hypokalciémia (pozri časť 4.4)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesprávne podanie lieku

Musí sa dávať pozor, aby sa injekcia kyseliny ibandronovej nepodala intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Hypokalciémia

Kyselina ibandronová, tak ako ostatné bisfosfonáty podávané intravenózne, môže spôsobiť prechodný pokles hodnôt vápnika v sére.

Pred začatím injekčnej liečby kyselinou ibandronovou sa musí upraviť prítomná hypokalciémia. Skôr ako sa začne liečba injekciou kyseliny ibandronovej, majú sa účinne liečiť aj ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov.

Všetky pacientky musia mať primerane doplnený vápnik a vitamín D.

Anafylaktická reakcia/šok

U pacientov liečených intravenózne kyselinou ibandronovou boli hlásené prípady anafylaktickej reakcie/šoku vrátane fatálnych príhod.

Pri podávaní intravenózne injekcie kyseliny ibandronovej má byť okamžite k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa prejavia anafylaktické reakcie alebo závažné reakcie precitlivosti/alergické reakcie, okamžite ukončíte podávanie injekcie a začnete vhodnú liečbu.

Porucha funkcie obličiek

Pacientky so sprievodnými ochoreniami, alebo ktoré súbežne užívajú lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na obličky, sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať v súlade so zásadami správnej klinickej praxe.

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa injekcia kyseliny ibandronovej neodporúča pacientkam so sérovým kreatinínom vyšším ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min. (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

Pacientky s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhávania treba zabrániť prevodneniu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientov s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientov s viacerými súbežnými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby kyselinou ibandronovou odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientov s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zväžiť nasledovné rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorbciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorbciu kosti
- nádorové ochorenie, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej, periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zuba.

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby kyselinou ibandronovou nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny ústnej dutiny, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v ústnej dutine, ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania kyseliny ibandronovej.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie ONJ má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatológa, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby kyselinou ibandronovou sa má zväžiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zväžiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientok, ktoré sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientok sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientok liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientok s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej

kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacientku zväžiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientky poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každú pacientku s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa považujú za nepravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné pečenné izoenzyémy P450 a dokázalo sa, že neindukuje pečenný systém cytochrómu P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ibandronic acid STADA 3 mg je určený len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju používať ženy v reprodukčnom veku.

Nie sú dostupné žiadne dostatočné údaje o používaní kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie vykonané na potkanoch dokázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Kyselina ibandronová sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie vykonané na samiciach potkanov počas laktácie dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Kyselina ibandronová sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandronovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že kyselina ibandronová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia / šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, gastrointestinálne podráždenie, zápal oka (pozri odsek "Opis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený celý zoznam známych nežiaducich reakcií. Bezpečnosť perorálnej liečby 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov liečených v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách, z ktorých veľká väčšina pacientov sa zúčastnila pivotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V pivotnej dvojročnej štúdiu u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16550) bola dokázaná podobná celková bezpečnosť intravenózneho injekcie kyseliny ibandronovej 3 mg každé 3 mesiace a perorálnej kyseliny ibandronovej 2,5 mg denne. Celkový podiel pacientov, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia, bol pre kyselinu ibandronovú 3 mg injekciu každé tri mesiace 26,0 % po jednom roku a 28,6 % po dvoch rokoch. Väčšina prípadov nežiaducich reakcií nevedla k ukončeniu liečby.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré dostávali intravenóznou injekciu kyseliny ibandronovej 3 mg každé 3 mesiace alebo užívali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne vo fáze III štúdií BM16549 a MF4411 a po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému		exacerbácia astmy	reakcia z precitlivenosti	anafylaktická reakcia / šok*†
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokalcémia†		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy			
Poruchy oka			zápal oka*†	
Poruchy ciev		flebitída/tromboflebitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastritída, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, konstipácia			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka		angioedém, opuch tváre /edém, urtikária	Stevensov-Johnsonov syndróm†, Erythema Multiforme †, bulózne dermatitída†
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta	bolesť kostí	atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti †	osteonekróza čeluste*† <u>osteonekróza vonkajšieho zvukovodu</u> <u>(nežiaduca</u>

				<u>reakcia triedy bisfosfonátov)</u>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke*, únava	reakcie v mieste podania injekcie, asténia		

*Pozri ďalšie informácie nižšie

† Zistené v období po uvedení lieku na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Ochorenie podobné chrípke

Ochorenie podobné chrípke zahŕňa udalosti hlásené ako reakcia alebo príznaky akútnej fázy, zahŕňajúce myalgiu, artralgiu, horúčku, triašku, únavu, nauzeu, stratu chuti do jedla a bolesť kostí.

Osteonekróza čeľuste

Prípady osteonekrózy čeľuste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorbciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba kyselinou ibandronovou.

Anafylaktická reakcia/šok

U pacientov liečených intravenózne kyselinou ibandronovou sa hlásili prípady anafylactickej reakcie/šoku vrátane fatálnych príhod.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania kyselinou ibandronovou.

Na základe poznatkov tejto skupiny zlúčenín intravenózne predávkovanie môže mať za následok hypokalcémiu, hypofosfatémiu a hypomagneziémiu. Klinicky významné poklesy sérových hladín vápnika, fosforu a horčíka sa majú upraviť intravenóznym podaním glukonátu vápenatého, draslíka alebo fosforečnanu sodného a síranu horečnatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05B A06

Mechanizmus účinku

Kyselina ibandronová je vysoko účinný bisfosfonát patriaci k skupine bisfosfonátov obsahujúcich dusík, ktoré pôsobia selektívne na kostné tkanivo a špecificky inhibujú aktivitu osteoklastov bez priameho vplyvu na tvorbu kostí. Neinterferuje so zhlukovaním osteoklastov. Kyselina ibandronová vedie k progresívnym čistým prírastkom kostnej hmoty a k zníženiu výskytu zlomenín v dôsledku redukcie zvýšeného kostného obratu u žien po menopauze smerom k úrovni pred menopauzou.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkom kyseliny ibandronovej je inhibícia kostnej rezorpcie. Kyselina ibandronová *in vivo* bráni experimentálne indukovanej deštrukcii kostí, spôsobenej prerušením funkcie gonád, vplyvom retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. U mladých (rýchlo rastúcich) potkanov je tiež inhibovaná endogénna kostná rezorpcia, čo vedie k nárastu normálnej kostnej hmoty v porovnaní s neliečenými zvieratami.

Zvieracie modely potvrdzujú, že kyselina ibandronová je vysoko účinný inhibítor aktivity osteoklastov. U rastúcich potkanov nebol žiadny náznak poruchy mineralizácie kostí, ani pri dávkach vyšších ako 5 000-násobok dávky potrebnej na liečbu osteoporózy.

Každodenné aj intermitentné (s predĺženými intervalmi bez dávky) dlhodobé podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť každodenného aj intermitentného podávania s 9 až 10-týždňovými intervalmi bez dávky kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej sa preukázala účinnosť kyseliny ibandronovej proti fraktúram.

Na zvieracích modeloch kyselina ibandronová spôsobila biochemické zmeny, ktoré poukazujú na inhibíciu kostnej rezorpcie v závislosti od dávky, vrátane supresie biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (ako je deoxypyridinolínu a priečne viazaných N-telopeptidov kolagénneho typu I (NTX)) v moči.

Každodenné aj intermitentné (s 9 až 10-týždňovými intervalmi bez dávky na štvrt'rok) perorálne dávky ako aj intravenózne dávky kyseliny ibandronovej u žien po menopauze spôsobili biochemické zmeny poukazujúce na inhibíciu kostnej rezorpcie v závislosti od dávky.

Intravenózna injekcia kyseliny ibandronovej znížila hladiny sérového C-telopeptidu alfa reťazca kolagénu I. typu (CTX) v priebehu 3 - 7 dní od začiatku liečby a znížila hladiny osteokalcínu v priebehu 3 mesiacov.

Po skončení liečby dochádza k návratu k patologickým ukazovateľom zvýšenej kostnej rezorpcie, ktoré sa vyskytovali pred liečbou v súvislosti s postmenopauzálnou osteoporózou.

Histologické vyšetrenie biopsií kostí u žien po menopauze po dvoch a troch rokoch liečby perorálnymi dávkami kyseliny ibandronovej 2,5 mg denne a intermitentnými intravenóznymi dávkami až do 1 mg každé tri mesiace dokázalo normálnu kvalitu kostí, bez náznaku poruchy mineralizácie kostí. Očakávané zníženie kostného obratu, kosti normálnej kvality a neprítomnosť poruchy minerálov sa pozorovali aj po dvoch rokoch liečby injekčne podávanou kyselinou ibandronovou 3 mg.

Klinická účinnosť

Nezávislé rizikové faktory, napríklad nízka BMD, vek, prítomnosť prekonaných fraktúr, fraktúry v rodinnej anamnéze, značný úbytok kostnej hmoty a nízky index telesnej hmotnosti sa majú brať do úvahy, aby sa zistilo, či má žena zvýšené riziko osteoporotických fraktúr.

Kyselina ibandronová vo forme 3 mg injekcie podávanej každé 3 mesiace

Minerálna denzita kostí (BMD)

V dvojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii (BM 16550) so zameraním na dôkaz rovnocennej účinnosti u žien (1386 žien vo veku 55-80 rokov) s osteoporózou (východiskové T-skóre BMD driekovej chrčtice nižšie ako -2,5SD) po menopauze sa dokázalo, že kyselina ibandronová 3 mg intravenózna injekcia podávaná každé 3 mesiace je najmenej rovnako účinná ako perorálna kyselina ibandronová 2,5 mg denne. Bolo to dokázané v primárnej analýze jednoročných výsledkov, aj v konfirmačnej analýze dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

Primárna analýza údajov zo štúdie BM 16550 po jednom roku a potvrdzujúca analýza po 2 rokoch nepreukázali nižšiu účinnosť dávkovacej schémy s 3 mg injekciou každé 3 mesiace v porovnaní s dávkovacou schémou s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou, pokiaľ ide o priemerné zvýšenia BMD driekovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena od východiskovej hodnoty BMD driekovej chrbtice, celej bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdiu BM 16550.

Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]	Jednorôčné údaje zo štúdie BM 16550		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16550	
	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=377)	kyselina ibandronová 3 mg injekcia každé tri mesiace (N=365)	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=334)	kyselina ibandronová 3 mg každé tri mesiace (N=334)
BMD driekovej chrbtice L2-L4	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 bedrovej oblasti	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 femorálneho krčka	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 trochantera	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

V prospektívne plánovanej analýze sa okrem toho dokázalo, že injekcia kyseliny ibandronovej 3 mg každé 3 mesiace je účinnejšia ako perorálna kyselina ibandronová 2,5 mg denne vo zvýšení BMD driekovej chrbtice po jednom roku, $p < 0,001$ a po dvoch rokoch, $p < 0,001$.

Pri hodnotení BMD driekovej oblasti chrbtice sa zistilo, že po 1 roku liečby sa hodnota BMD zvýšila alebo sa nezmenila (t.j. pacientky odpovedali na liečbu) u 92,1 % pacientok, ktorým bola podávaná 3 mg injekcia každé 3 mesiace v porovnaní s 84,9 % pacientok, ktoré užívali 2,5 mg perorálnu dávku denne ($p = 0,002$). Po 2 rokoch liečby sa hodnota BMD driekovej chrbtice zvýšila alebo sa nezmenila u 92,8 % pacientok, ktorým bola podávaná 3 mg injekcia a u 84,7 % pacientok, ktoré užívali 2,5 mg perorálnu dávku ($p = 0,001$).

Pri hodnotení BMD celej bedrovej oblasti sa zistilo, že po jednom roku, na liečbu reagovalo 82,3 % pacientok, ktoré dostali 3 mg injekciu každé tri mesiace v porovnaní so 75,1 % pacientok, ktoré užívali perorálne 2,5 mg denne ($p=0,02$). Po 2 rokoch liečby sa BMD bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala u 85,6 % pacientok, ktoré dostali 3 mg injekcie a u 77,0 % pacientok, ktoré užívali perorálne 2,5 mg denne ($p=0,004$).

Podiel pacientok, u ktorých sa po jednom roku liečby hodnota BMD driekovej chrbtice aj bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala, bol 76,2 % v skupine s 3 mg injekciou podávanou každé 3 mesiace a 67,2 % v skupine s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou ($p=0,007$). Po dvoch rokoch toto kritérium splnilo 80,1 % pacientok v skupine s 3 mg injekciou podávanou každé 3 mesiace a 68,8 % pacientok v skupine s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou ($p=0,001$).

Biochemické markery kostného obratu

Klinicky významné zníženia sérových hladín CTX sa pozorovali vo všetkých hodnotených časových obdobiach. Po 12 mesiacoch bola stredná hodnota relatívnych zmien od východiskovej hodnoty $-58,6$ % pre schému s 3 mg intravenóznou injekciou podávanou každé 3 mesiace a $-62,6$ % pre schému s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou. Okrem toho sa zistilo, že na liečbu reagovalo (t.j. zníženie o ≥ 50 % od východiskovej hodnoty) 64,8 % pacientok, ktoré dostali 3 mg injekciu každé 3 mesiace v porovnaní so

64,9% pacientok, ktoré užívali perorálne 2,5 mg denne. Zníženie sérových hladín CTX sa udržalo počas 2 rokov, pričom v oboch skupinách na liečbu reagovala viac ako polovica pacientok.

Na základe výsledkov štúdie BM 16550 sa očakáva, že kyselina ibandronová 3 mg intravenózna injekcia podávaná každé 3 mesiace je prinajmenšom rovnako účinná v prevencii zlomenín ako schéma s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou kyseliny ibandronovej podávanou denne.

Kyselina ibandronová vo forme 2,5 mg tablety podávaných denne

V úvodnej trojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdiu sa hodnotila kyselina ibandronová pri perorálnych dávkach 2,5 mg denne a intermitentných perorálnych dávkach 20 mg, ktoré sa použili ako výskumný režim. Kyselina ibandronová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie nalačno po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v driekovej chrbtici s SD od -2 do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali jednu až štyri bežné fraktúry stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2928 pacientok. Pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky významné a medicínsky relevantné zníženie výskytu nových vertebrálnych fraktúr v dôsledku liečby. Tento režim počas troch rokov trvania štúdie znížil výskyt nových rádiografických vertebrálnych fraktúr o 62 % ($p = 0,0001$). Zníženie relatívneho rizika o 61 % sa pozorovalo po 2 rokoch ($p = 0,0006$). Po 1 roku liečby sa nedosiahol žiadny štatisticky významný rozdiel ($p = 0,056$). Účinok na fraktúry sa udržiaval počas trvania štúdie. V priebehu času sa nepozoroval žiaden náznak nižšieho účinku.

Tiež sa významne znížil výskyt klinických vertebrálnych fraktúr o 49 % po 3 rokoch ($p = 0,011$). Silný vplyv na vertebrálne fraktúry tiež odrážala štatisticky významná redukcia straty telesnej výšky v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

Tabuľka 3: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (% , 95 % IS) zameranej na fraktúry

	Placebo (N = 974)	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N = 977)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		62 % (40,9, 75,1)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		49 % (14,03, 69,49)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Účinok liečby kyselinou ibandronovou sa ďalej stanovil na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5 (tabuľka 4). Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo s tým v úplnej zhode a pozorovalo sa v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (% , 95 % IS) zameranej na fraktúry u pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako - 2,5

	Placebo (N = 587)	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N = 575)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		59 % (34,5, 74,3)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		50 % (9,49, 71,91)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

V celej populácii pacientok v štúdií MF4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej sa dokázala účinnosť u vysoko rizikovej podskupiny pacientok (s hodnotami T-skóre BMD stehnového krčku < -3,0), kde sa zaznamenalo zníženie rizika nevertebrálnych fraktúr o 69%.

Denná perorálna liečba tabletami kyseliny ibandronovej v dávke 2,5 mg mala za následok progresívny nárast BMD na vertebrálnych i nevertebrálnych miestach kostry.

Nárast BMD driekovej chrbtice počas troch rokov v porovnaní s placebom bol 5,3 % a 6,5 % v porovnaní s východiskovým stavom. Nárast BMD v bedrovej oblasti v porovnaní s východiskovou hodnotou bolo 2,8 % vo femorálnom krčku, 3,4 % v celej bedrovej oblasti a 5,5 % v trochantere.

Biochemické markery kostného metabolizmu (napríklad CTX v moči a sérový osteokalcín) dokázali očakávanú supresiu až po hladiny pred menopauzou a maximálna supresia sa dosiahla v období 3 až 6 mesiacov používania 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne.

Klinicky významná 50 %-ná redukcia biochemických markerov kostnej rezorbcie sa pozorovala skoro, už jeden mesiac po začiatku liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Kyselina ibandronová nebola skúmaná u detí a dospelých, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandronovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi koncentráciami v plazme, ako dokázali rôzne štúdie na zvieratách aj u ľudí.

Plazmatické koncentrácie kyseliny ibandronovej sa po intravenóznom podaní 0,5 mg až 6 mg zvyšujú úmerne dávke.

Absorpcia

Neaplikovateľné

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatkovej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zrejmy terminálny distribučný objem najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteíny v ľudskej plazme je približne 85 až 87 % (stanovená *in vitro* pri terapeutických koncentráciách kyseliny ibandronovej), a preto existuje len malý potenciál interakcie s inými liekmi v dôsledku vytesnenia.

Biotransformácia

Neexistuje žiadny dôkaz, že kyselina ibandronová je u zvierat alebo u ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Kyselina ibandronová sa eliminuje z krvného obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 až 50 % absorpcie u žien po menopauze) a zvyšok je eliminovaný v nezmenenom stave obličkami.

Rozsah pozorovaných zrejmých polčasov je široký, zdanlivý terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 – 72 hodín. Keďže vypočítané hodnoty sú z veľkej časti závislé od dĺžky štúdie, použitej dávky a citlivosti testu, skutočný terminálny polčas je pravdepodobne podstatne dlhší, rovnako ako u ostatných bisfosfonátov. Začiatkové plazmatické hladiny rýchlo klesajú dosahujúc 10 % maximálnych hodnôt po 3 a 8 hodinách po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) predstavuje 50 – 60 % celkového klírnsu a súvisí s klírnsom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírnsom sa odráža vychytávanie liečiva kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha j eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhbuje hlavné izoenzýmy pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Pohlavie

Farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o vylučovanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiadny dôkaz klinicky významných etnických rozdielov medzi Ažiatmi a belochmi. Dostupnú sú obmedzené údaje o pacientkach afrického pôvodu.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens kyseliny ibandronovej u pacientok s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek je lineárne úmerný klírnsu kreatinínu (CL_{Cr}).

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku.

Osoby so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} menší ako 30 ml/min), ktorí denne dostávali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej počas 21 dní, mali 2 až 3-krát vyššie plazmatické koncentrácie ako pacientky s normálnou renálnou funkciou a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg kyseliny ibandronovej pacientom s ťažkým stupňom zlyhania obličiek poklesol celkový klírens o 67 %, renálny klírens o 77 % a nerenálny klírens o 50 %. Avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášanlivosti spojené so zvýšením expozície. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa kyselina ibandronová neodporúča pacientom s o závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze bola stanovená len u malého počtu

pacientov kontrolovaných hemodialýzou, a z tohto dôvodu farmakokinetika kyseliny ibandronovej u pacientov, ktorí nepodstupujú hemodialýzu, nie je známa. Vzhľadom k tomu, že k dispozícii sú len obmedzené údaje, kyselina ibandronová sa nemá používať u všetkých pacientov s renálnym ochorením v terminálnej fáze.

Porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientok s hepatálnou insuficienciou. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientok s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

Staršie pacientky (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by akýkoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov bol závislý od veku. Keďže funkcia obličiek sa vekom zhoršuje, je to jediný faktor, ktorý treba brať do úvahy (pozri časť Poruchy funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o používaní kyseliny ibandronovej v tejto vekovej skupine.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. príznaky renálneho poškodenia, sa pozorovali u psov len pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximálne expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

Mutagenita/Karcinogenita:

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali genetickú aktivitu kyseliny ibandronovej.

Reprodukčná toxicita:

Špecifické štúdie zamerané na dávkovací režim s podaním každé 3 mesiace sa neuskutočnili. V štúdiách zameraných na denné intravenózne podávanie kyseliny ibandronovej sa u potkanov a králikov nedokázal priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod. Nárast telesnej hmotnosti bol znížený u potomstva F₁ u potkanov. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Ďalšie nežiaduce reakcie na kyselinu ibandronovú v štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov sa nelíšili od nežiaducich reakcií, ktoré sa zvyčajne pozorujú u bisfosfonátov. Zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (dystokia) a nárast viscerálnych odchýlok (renal pelvis ureter syndrome).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)
kyselina octová 98%
octan sodný, trihydrát
voda, na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo s inými intravenózne podávanými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnené injekčné striekačky (3 ml) z bezfarebného skla typu I obsahujú 3 ml injekčného roztoku.

Veľkosti balenia:

Balenia s 1 naplnenou injekčnou striekačkou a 1 injekčnou ihlou, 5 naplnenými injekčnými striekačkami a 5 injekčnými ihlami alebo 10 naplnenými injekčnými striekačkami a 10 ihlami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Ak sa má liek podať do existujúceho intravenózneho prístupu, infúzny roztok sa má obmedziť buď na izotonický fyziologický roztok, alebo na 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy. Platí to aj pre roztoky používané na prepláchnutie infúznej súpravy s krídelkovým adaptérom a iných pomôcok.

Nepoužitý injekčný roztok, injekčná striekačka a injekčná ihla majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

Uvoľňovanie farmaceutík do životného prostredia sa musí znížiť na minimum.

Pri použití a likvidácii injekčných striekačiek a ďalších injekčných ihiel sa majú dôsledne dodržať nasledovné body:

- Injekčné ihly a injekčné striekačky sa nemajú znovu použiť.
- Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky po použití dajte do nádoby na ostré predmety (odpadková nádoba odolná proti prerezaniu).
- Nádobu uchovávajte mimo dosahu detí.
- Nádobu na ostré predmety nedávajte do bežného odpadu.
- Naplnenú nádobu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami alebo podľa pokynov zdravotníckeho pracovníka.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0365/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05334-Z1B

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023