

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ossica 3 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka s 3 ml roztoku obsahuje 3 mg kyseliny ibandronovej (čo zodpovedá 3,375 mg monohydrátu sodnej soli kyseliny ibandronovej).

1 ml koncentráту na injekčný roztok obsahuje 1 mg kyseliny ibandronovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Číry, bezfarebný roztok, prakticky bez častíc, pH 3,5 – 4,5.

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 u fraktúr femorálneho krčku nebola stanovená.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti liečení Ossicou majú dostať písomnú informáciu a pripomienkovú kartu pacienta.

Dávkovanie

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

Pacienti 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 nebola stanovená. Potreba pokračovať v liečbe sa má pravidelne vyhodnocovať na základe prínosu a možného rizika kyseliny ibandronovej u konkrétného pacienta, a to najmä po 5 a viac rokov používania.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Použitie injekcie lieku Ossica sa neodporúča pacientom, ktorí majú sérový kreatinín vyšší ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo ktorí majú klírens kreatinínu (odmeraný alebo predpokladaný) nižší ako 30 ml/min, kvôli obmedzeným klinickým údajom dostupným zo štúdií u takýchto pacientov (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, u ktorých je sérový kreatinín rovný alebo nižší ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo u ktorých je klírens kreatinínu (odmeraný alebo predpokladaný) rovný alebo vyšší ako 30 ml/min, nie je potrebné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Ossica sa u detí do 18 rokov nepoužíva a kyselina ibandronová nebola študovaná v tejto populácii (pozri časť 5.1 a časť 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

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokalciémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesprávne podanie

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

Hypokalciémia

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

Pred liečbou injekciou lieku Ossica sa musí upraviť prítomná hypokalciémia. Skôr, ako sa začne liečba injekciou lieku Ossica, majú sa účinne liečiť aj ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov.

Všetci pacienti musia mať primerane doplnený vápnik a vitamín D.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Pri podávaní intravenózne injekcie lieku Ossica má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti/alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a začať vhodnú liečbu.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so sprievodnými ochoreniami alebo ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na obličky, sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať v súlade s klinickou praxou.

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa injekcia lieku Ossica neodporúča pacientom 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).

Pacienti 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 rizikovými faktormi sa pred novým začatím liečby 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 nasledujúce rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu 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 Ossicou nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej, 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 lieku Ossica.

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 Ossicou 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 úrazy. 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, predovšetkým u pacientov s dlhodobou liečbou osteoporózy, boli zaznamenané atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti. Tieto transversálne alebo krátke šikmé zlomeniny sa môžu vyskytnúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti od miesta tesne pod menším trochanterom až po miesto tesne nad suprakondylárnym rozšírením. K zlomeninám môže dôjsť po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa týždne až mesiace pred výskytom úplnej fraktúry femuru vyskytovala bolesť v stehne alebo slabínach, na snímkach často spojená s črtami stresovej zlomeniny. Zlomeniny sú často obojstranné. Preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli fraktúru diafýzy femuru, vyšetriť aj femur na protiľahlej strane tela. Taktiež bolo hlásené slabé hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na stresovú zlomeninu je až do zhodnotenia pacienta, založeného na individuálnom posúdení prínosu a rizika, vhodné ukončiť terapiu bisfosfonátom.

V priebehu liečby bisfosfonátmi majú byť pacienti poučení, aby oznámili akúkoľvek bolesť v oblasti stehna, bedier a slabín a u všetkých pacientov s takýmito príznakmi sa má vyhodnotiť možnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej naplnenej injekčnej striekačke s objemom 3 ml, 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 izoenzýmy P450 u ľudí 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

Ossica je určená len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju používať ženy v reprodukčnom veku. Nie sú dostupné žiadne adekvátne 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. Ossica sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

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

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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že Ossica 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 a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky sú 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 kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov v 4 klinických štúdiách s použitím placeba ako kontroly; z ktorých väčšina sa zúčastnila pilotnej terapeutickej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V pilotnej dvojročnej štúdii u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16550) bola dokázaná podobná celková bezpečnosť intravenózne injekcie kyseliny ibandronovej 3 mg každé 3 mesiace a perorálnej kyseliny ibandronovej 2,5 mg denne. Celkový podiel pacientov, u ktorých sa objavili nežiaduce

reakcie, bol pri injekcii Ossica 3 mg každé tri mesiace 26,0 % po jednom roku a 28,6 % po dvoch rokoch. Väčšina prípadov nežiaducich reakcií neviedla 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 dostali 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 zo skúseností 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, plynatosť			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka		angioedém, edém tváre/edém, urtikária	Stevensov-Johnsonov syndróm [†] , erythema multiforme [†] , bulózna dermatitída [†]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta	bolesť kostí	atypické subtrochanterické a diafyzálne zlomeniny stehennej kosti [†]	osteonekróza čeľuste ^{*†} , osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke [*] , únava	reakcie v mieste podania injekcie, asténia		

^{*}Pozri ďalšie informácie nižšie

[†]Identifikované po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ochorenie podobné chrípke

Ochorenie podobné chrípke zahŕňa udalosti hlásené ako reakcia alebo príznaky akútnej fázy, zahŕňajúce myalgiiu, 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 resorpciu 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 bisfosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylactickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

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 predávkovaní pri liečbe Ossicou.

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: Liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06

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 zvýšenej premeny kostí u žien po menopauze smerom k úrovni pred menopauzou.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkom kyseliny ibandronovej je inhibícia kostnej resorpcie. 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 resorpcia, čo vedie k nárastu normálnej kostnej hmoty v porovnaní so zvieratami, ktoré nepodstúpili liečbu.

Živočíšne 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 resorpcie v závislosti od dávky, vrátane supresie biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných N-telopeptidov kolagénneho typu I (NTX)) v moči.

Každodenné aj intermitentné (s 9 až 10-týždňovými intervalmi bez dávky na štvrtý rok) perorálne dávky ako aj intravenózne dávky kyseliny ibandronovej u žien po menopauze spôsobili biochemické zmeny poukazujúce na inhibíciu kostnej resorpcie 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 resorpcie, ktoré sa vyskytovali pred liečbou v súvislosti s postmenopauzálnou osteoporózou.

Histologické vyšetrenie kostných biopsií po dvoch a troch rokoch liečby žien po menopauze s dávkami perorálnej 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 injekciou kyseliny ibandronovej 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.

Injekcia kyseliny ibandronovej 3 mg každé 3 mesiace

Hustota kostných minerálov (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 chrbtice nižšie ako -2,5SD) po menopauze sa dokázalo, že intravenózna injekcia kyseliny ibandronovej 3 mg podávaná každé 3 mesiace je prinajmenšom 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, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdii BM 16550.

	Jednoročné údaje zo štúdie BM 16550		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16550	
Priemerné relatívne zmeny od východiskovej hodnoty % [95% CI]	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N=377)	kyselina ibandronová 3 mg injekčne každé 3 mesiace (N=365)	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N=334)	kyselina ibandronová 3 mg injekčne každé 3 mesiace (N=334)
BMD drierkovej 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 3 mg kyseliny ibandronovej injekčne každé 3 mesiace sú účinnejšie ako perorálna kyselina ibandronová 2,5 mg denne vo zvýšení BMD drierkovej chrbtice po jednom roku, $p < 0,001$ a po dvoch rokoch, $p < 0,001$.

Stanovením BMD drierkovej oblasti po 1 roku liečby, BMD sa zvýšila alebo udržala (t.j. pacienti reagovali na liečbu) u 92,1 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekciu každé tri mesiace v porovnaní s 84,9 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne ($p = 0,002$). Po 2 rokoch liečby sa BMD drierkovej chrbtice zvýšila alebo udržala u 92,8 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekcie a u 84,7 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne ($p = 0,001$).

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

Podiel pacientov, u ktorých sa po jednom roku BMD drierkovej chrbtice aj bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala, bol 76,2 % v skupine s 3 mg injekciou 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 % pacientov v skupine s 3 mg injekciou každé 3 mesiace a 68,8 % pacientov 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 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 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekciu každé 3 mesiace v porovnaní so 64,9 % pacientov, ktorí 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 pacientov.

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

Kyselina ibandronová 2,5 mg tablety raz denne

V úvodnej trojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii 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 štúdii bola vyhodnocovaná kyselina ibandronová pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg 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 drierkovej 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 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 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 drierkovej 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 drierkovej 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 drierkovej chrbtice nižšie ako -2,5

	placebo (N = 587)	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N = 575)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		59 % (34,5, 74,3)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)

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

Denná perorálna liečba v dávke 2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 v bedrovej oblasti, v mieste krčku stehennej kosti v porovnaní s východiskovým bodom bol 2,8 %, v celej bedrovej oblasti 3,4 % a 5,5 % v trochanteri.

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 resorpcie 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 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 u zvierat 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. Vázba 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 vytiesnenia.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Kyselina ibandronová sa eliminuje z 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 zrejmych 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. Včasné 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) činí 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 nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv (pozri časť 4.5). Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika v zvláštnych 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 Aziatmi a belochmi. Je dostupných málo údajov o pacientoch afrického pôvodu.

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou renálnou insuficienciou (CL_{Cr} rovný alebo väčší ako 30/min) nie je potrebné upraviť dávku.

Pacienti 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 pacienti s normálnou renálnou funkciou a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg kyseliny ibandronovej pacientom so závažným stupňom renálnej insuficencie 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 so závažnou renálnou insuficienciou (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 pacientov s hepatálnou insuficienciou. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírnsu kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku.

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

Na základe viacsobnej 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 Renálna insuficiencia).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní kyseliny ibandronovej pacientmi tejto vekovej skupiny.

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 i.v. 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 samic 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 (syndróm renálnej panvičky a močovodu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
ľadová kyselina octová
trihydrát octanu sodného
voda na injekcie
hydroxid sodný (na úpravu pH)
zriedená kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Ossica injekčný roztok 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

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnené injekčné striekačky (5 ml) vyrobené z bezfarebného skla typu I, s krytom hrotu, sivou gumenou zátkou potiahnutou FluoroTecom (posilikónovaný, bromobutylový elastomér) a polystyrénovým piestom, obsahujúce 3 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 1 injekčnú ihlu alebo 4 naplnené injekčné striekačky a 4 injekčné ihly.

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 krídelkového adaptéra a iných pomôcok.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapešť
Gyömrői út 19-21
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0812/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. január 2012
Dátum posledného predĺženia: 03. júl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023