

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Osagrand 3 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule obsahuje 3 mg kyseliny ibandronové (jako 3,375 mg monohydrátu natrium-ibandronátu) ve 3 ml roztoku.

Koncentrace kyseliny ibandronové v injekčním roztoku je 1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Bezbarvý roztok bez přítomnosti částic.

Hodnota pH roztoku je 3,465–4,235 a osmolalita odpovídá 270–310 mOsmol/kg.

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

Pacienti léčení přípravkem Osagrand mají obdržet příbalovou informaci a kartu pacienta.

Dávkování

Doporučená dávka kyseliny ibandronové je 3 mg, podávaná formou intravenózní injekce (doba aplikace 15–30 vteřin) jedenkrát za tři měsíce.

Pacientky musí dostávat doplňky vápníku a vitamínu D (viz body 4.4 a 4.5).

Pokud dojde k vynechání dávky, má být injekce aplikována co možná nejdříve. Poté je třeba naplánovat další aplikaci injekcí v intervalu 3 měsíců od data poslední injekce.

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

Kyselina ibandronová se pro omezené údaje z klinických studií nedoporučuje u pacientek s hodnotou kreatininu v séru nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) nebo s clearance kreatininu (zjištěnou nebo předpokládanou) pod 30 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

Úprava dávky není nutná u pacientek s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin, kdy hodnota kreatininu v séru je rovna nebo menší než 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) nebo u nichž je clearance kreatininu (zjištěná nebo předpokládaná) rovna 30 ml/min nebo vyšší.

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší populace (>65 let)

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

K intravenóznímu podání po dobu 15–30 vteřin, každé 3 měsíce.

Je nutné přísně dodržovat intravenózní způsob podání (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypokalcemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Chybné podání

Musí být zabezpečeno, aby nedošlo k aplikaci injekce přípravku Osagrand intraarteriálně nebo paravenózně, což by mohlo vést k poškození tkáně.

Hypokalcemie

Kyselina ibandronová, stejně jako jiné bisfosfonáty podávané intravenózně, může zapříčinit přechodné snížení hladiny vápníku v séru.

Před zahájením injekční léčby kyselinou ibandronovou musí být upravena přítomná hypokalcemie.

Před zahájením injekční léčby kyselinou ibandronovou mají být účinně léčeny také jiné poruchy kostního a minerálního metabolismu.

Všechny pacientky musí navíc užívat adekvátní množství vápníku a vitamínu D.

Anafylaktická reakce/šok

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

Pokud je kyselina ibandronová podávána intravenózně, je třeba, aby byla snadno dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiná závažná hypersenzitivní/alergická reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Porucha funkce ledvin

Pacientky trpící současně jinými chorobami nebo pacientky užívající léčivé přípravky, které mohou mít nežádoucí účinky na ledviny, by měli být během léčby pravidelně kontrolováni v souladu se zásadami správné lékařské praxe.

Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje podávání kyseliny ibandronové u pacientek s hodnotami kreatininu v séru vyššími než 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) nebo s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (viz bod 4.2 a bod 5.2).

Porucha srdečních funkcí

U pacientů, u kterých je riziko srdečního selhání, je nutné zabránit nadměrnému přívodu tekutin.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v peregistračním sledování u pacientů s osteoporózou léčených přípravkem Osagrand (viz bod 4.8).

U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní 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, komorbidit (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 třísele, 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, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou neúplnou zlomeninu femuru (viz bod 4.8).

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí

U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce (3 ml), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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.

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, zánět oka (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly artralgie a příznaky podobné chřipce. Tyto příznaky jsou typické ve spojitosti s podáním první dávky, obecně mají krátké trvání, jsou mírné nebo 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 denně byla posuzována u 1 251 pacientek léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, z nichž většina pacientek pocházela z klíčové tříleté studie sledující výskyt zlomenin (MF4411).

V klíčové dvouleté studii prováděné u postmenopauzálních žen s osteoporózou (BM16550) byla celková bezpečnost při intravenózním podávání kyseliny ibandronové v dávce 3 mg jednou za 3 měsíce obdobná jako při perorálním podávání kyseliny ibandronové 2,5 mg jednou denně. Celkový podíl pacientek užívajících kyselinu ibandronovou injekčně 3 mg každé 3 měsíce, u nichž se projeví nežádoucí účinky, byl 26 % po 1 roce užívání a 28,6 % po dvou letech užívání. Nežádoucí účinky ve většině případů neměly za následek 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 uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se objevily u postmenopauzálních žen léčených kyselinou ibandronovou v injekční formě 3 mg každé 3 měsíce nebo kyselinou ibandronovou 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
Poruchy oka	Vzácné	Zánět oka*†
Cévní poruchy	Méně časté	Flebitida/tromboflebitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastritida, dyspepsie, průjem, bolest břicha, nauzea, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
	Vzácné	Angioedém, otok obličeje, kopřivka
	Velmi vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, bolest zad
	Méně časté	Bolest kostí
	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	Není známo	Atypické fraktury dlouhých kostí kromě femuru
	Časté	Onemocnění podobné chřipce*, únava
	Méně časté	Reakce v místě aplikace, astenie

*Viz další informace níže.

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Onemocnění podobné chřipce

Mezi onemocnění podobné chřipce patří případy popisované jako příznaky nebo reakce akutní fáze, např. bolest svalů, bolest kloubů, horečka, zimnice, únava, nevolnost, ztráta 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 peregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru

Patofyziologie je nejistá, konzistentní důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka

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

Anafylaktická reakce/šok

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě v případě předávkování kyselinou ibandronovou. Na základě známých vlastností této terapeutické skupiny může intravenózní předávkování vyvolat hypokalcemii, hypofosfatemii a hypomagnezemii. Klinicky významný pokles hladin vápníku, fosforu a hořčíku v séru má být upraven podáním glukonátu vápenatého, fosforečnanu draselného nebo sodného a síranu hořečnatého.

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 u žen po menopauze vede k postupnému přibývání kostní hmoty a snížení výskytu zlomenin v důsledku potlačení zvýšeného kostního obratu až na premenopauzální úroveň.

Farmakodynamické účinky

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

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

U postmenopauzálních žen došlo při každodenním i při intermitentním podávání (s intervalem bez podávání dávky trvajícím 9–10 týdnů ve čtvrtletí) kyseliny ibandronové perorálně i intravenózně k biochemickým změnám značícím dávkově závislou inhibici kostní resorpce.

Po intravenózní injekci kyseliny ibandronové došlo k poklesu hladiny C-telopeptidu alfa-řetězce kolagenu typu I v séru (CTX) během 3–7 dnů od zahájení léčby a ke snížení hladin osteokalcinu během 3 měsíců.

Po zastavení léčby dochází k opětovnému obnovení patologických hodnot zvýšené kostní přeměny, které se vyskytovaly před léčbou v souvislosti s postmenopauzální osteoporózou. Histologická analýza biopsií kosti u postmenopauzálních pacientek, jimž byla podávána kyselina ibandronová perorálně v dávce 2,5 mg jednou denně a intermitentně intravenózní dávky až do 1 mg, vždy jednou za 3 měsíce, prokázala po dvou a třech letech léčby normální kvalitu kostí a žádné známky poruchy mineralizace kostí. Po dvou letech léčby kyselinou ibandronovou při injekčním podávání dávky 3 mg bylo rovněž pozorováno očekávané snížení kostního obratu ("bone turnover"), normální kvalita kostí a nepřítomnost poruch mineralizace.

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 při identifikaci žen, u kterých je zvýšené riziko výskytu osteoporotických zlomenin.

Kyselina ibandronová 3 mg injekčně jedenkrát za 3 měsíce

Denzita kostní hmoty (bone mineral density, BMD)

Ve dvouleté, randomizované, dvojitě zaslepené multicentrické, non-inferioritní klinické studii (BM16550) prováděné u postmenopauzálních žen (1 386 žen ve věku 55–80 let) s osteoporózou

(vstupní hodnota BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5 SD) bylo prokázáno, že podávání kyseliny ibandronové injekčně v dávce 3 mg jedenkrát za 3 měsíce je přinejmenším stejně účinné, jako podávání dávky 2,5 mg kyseliny ibandronové jednou denně. Tato účinnost byla potvrzena jak primární analýzou po prvním roce léčby, tak i konfirmační analýzou po dvou letech léčby (tabulka 2).

Primární analýzou údajů získaných ve studii BM16550 po prvním roce a konfirmační analýzou po 2 letech léčby byla prokázána non-inferiorita dávkovacího režimu 3 mg intravenózně jedenkrát za 3 měsíce v porovnání s dávkovacím režimem 2,5 mg perorálně jedenkrát denně, z hlediska průměrného zvýšení BMD v bederní páteři, v celkovém proximálním femuru (total hip), v krčku femuru a trochanteru (tabulka 2).

Tabulka 2: Průměrná relativní změna BMD od výchozích hodnot v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, v krčku femuru a trochanteru po jednom roce léčby (primární analýza) a po dvou letech léčby (per-protokol populace) zjištěná ve studii BM16550.

	Údaje ze studie BM16550 po prvním roce léčby		Údaje ze studie BM16550 po dvou letech léčby	
	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=377)	Kyselina ibandronová 3 mg injekce jednou za 3 měsíce (N=365)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=334)	Kyselina ibandronová 3 mg injekce jednou za 3 měsíce (N=334)
Průměrná relativní změna od výchozích hodnot v % [95% CI]				
BMD v bederní páteři 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 v celkovém proximálním femuru	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 v krčku femuru	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 v trochanteru	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Navíc byla prokázána superiorita injekčního podávání kyseliny ibandronové 3 mg jedenkrát za 3 měsíce nad perorálním podáváním kyseliny ibandronové 2,5 mg jednou denně, z hlediska zvýšení BMD v bederní páteři v prospektivně plánované analýze po jednom roce ($p < 0,001$) a po dvou letech ($p < 0,001$).

Po jednom roce léčby došlo u 92,1 % pacientek, jimž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce, ke zvýšení BMD v bederní páteři nebo tato hodnota zůstala beze změn (pacientky odpovídající na léčbu), v porovnání s 84,9 % pacientek, kterým byla perorálně podávána dávka 2,5 mg jedenkrát denně ($p = 0,002$). Po dvou letech léčby byla hodnota BMD v bederní páteři vyšší nebo se nezměnila u 92,8 % pacientek, jimž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce, a u 84,7 % pacientek léčených dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p = 0,001$).

Z hlediska BMD v celkovém proximálním femuru odpovídalo na léčbu po prvním roce 82,3 % pacientek, kterým byly aplikovány injekce 3 mg jedenkrát za 3 měsíce, v porovnání se 75,1 % pacientek, které dostávaly 2,5 mg perorálně jedenkrát denně ($p = 0,02$). Po dvou letech léčby se hodnota BMD v celkovém proximálním femuru zvýšila nebo nezměnila u 85,6 % pacientek, jimž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce, a u 77,0 % pacientek léčených dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p = 0,004$).

Podíl pacientek, u nichž po prvním roce léčby došlo ke zvýšení BMD v bederní páteři i v celkovém proximálním femuru nebo se tyto hodnoty nezměnily, byl 76,2 % ve skupině, jíž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce, a 67,2 % ve skupině léčené dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p = 0,007$). Po dvou letech bylo toto kritérium splněno u 80,1 % pacientek ve skupině léčené 3 mg

injekcemi jedenkrát za 3 měsíce a u 68,8 % pacientek ve skupině léčené dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p = 0,001$).

Biochemické markery kostního obratu

Klinicky významné snížení hladin CTX v séru bylo pozorováno ve všech časových bodech studie. V 12. měsíci byl u léčebného režimu s podáváním intravenózních injekcí 3 mg jedenkrát za 3 měsíce medián relativní změny od výchozích hodnot -58,6 % a u režimu s podáváním dávky 2,5 mg perorálně jednou denně -62,6 %. Na léčbu odpovídalo 64,8 % pacientek, jimž byla intravenózně aplikována dávka 3 mg jedenkrát za tři měsíce, a 64,9 % pacientek léčených perorálně dávkou 2,5 mg jednou denně (odpověď na léčbu byla definována jako snížení o >50 % od výchozích hodnot). Snížení CTX v séru přetrvávalo více než 2 roky u více než poloviny pacientek, které odpovídaly na léčbu v obou léčebných skupinách.

Na základě výsledků studie BM16550 se předpokládá, že kyselina ibandronová podávaná formou intravenózních injekcí v dávce 3 mg jedenkrát za tři měsíce je v prevenci zlomenin přinejmenším stejně účinná jako kyselina ibandronová podávaná perorálně v dávce 2,5 mg jednou denně.

Kyselina ibandronová 2,5 mg ve formě tablet jedenkrát denně

V úvodní tříleté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující výskyt zlomenin (MF 4411) bylo prokázáno statisticky významné a léčebně relevantní snížení incidence nových radiograficky prokázaných, morfometrických a klinických zlomenin obratlů (tabulka 3). V této 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 pacientek. Užívání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně vedlo ke statisticky významnému a léčebně relevantnímu snížení incidence nových zlomenin obratlů. Za tři roky trvání studie byl snížen výskyt nových radiograficky potvrzených zlomenin obratlů o 62 % ($p = 0,0001$). Po 2 letech bylo pozorováno snížení relativního rizika o 61 % ($p = 0,0006$). Po jednom roce léčby nebyl statisticky významný rozdíl zaznamenán ($p = 0,056$). Účinek na zlomeniny byl během trvání celé studie konzistentní. Nebyl žádný náznak svědčící o oslabení tohoto účinku v čase.

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) vykázaly 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.

Pediatriká populace (viz body 4.2 a 5.2)

Podávání kyseliny ibandronové nebylo v pediatriké 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.

Plazmatická koncentrace intravenózně podané kyseliny ibandronové roste úměrně dávce po podání 0,5–6 mg.

Absorpce

Není relevantní.

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 kyseliny ibandronové), 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

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.

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 (viz bod 4.5). Navíc, kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy cytochromu P450 a neindikuje systém hepatického cytochromu P450 u potkanů.

Farmakokinetika ve speciálních klinických situacích

Pohlaví

Farmakokinetika kyseliny ibandronové je u mužů i žen obdobná.

Rasa

Neexistují žádné důkazy pro klinicky významné rozdíly v dispozici 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 pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin je přímo úměrná clearance kreatininu (ClCr).

U pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr vyšší nebo rovna 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky.

Pacientky se závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr nižší než 30 ml/min), které denně dostávaly 10 mg kyseliny ibandronové v perorální formě po dobu 21 dnů, měli 2–3krát vyšší plazmatické

koncentrace než osoby s normální funkcí ledvin. Celková clearance kyseliny ibandronové byla 44 ml/min. Po intravenózním podání dávky 0,5 mg kyseliny ibandronové se u osob se závažnou poruchou funkce ledvin snížila celková, renální a nerenální clearance o 67 %, 77 % a 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 bod 4.2 a bod 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronové u pacientek v konečné fázi onemocnění ledvin byla posuzována pouze u nízkého počtu pacientek léčených hemodialýzou, u pacientek, kteří nepodstupují dialýzu, není farmakokinetika kyseliny ibandronové známa. U pacientek v konečné fázi onemocnění ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto by kyselina ibandronová neměla být v těchto případech 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

Specifické studie zaměřené na tříměsíční dávkovací režim nebyly prováděny. Ve studiích dávkovacího režimu založeného na denní i. v. aplikaci nebyl nalezen žádný důkaz přímé fetální toxicity nebo teratogenního účinku kyseliny ibandronové u potkanů ani králíků. U potkanů v generaci F1 došlo k poklesu tělesné hmotnosti. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Další nežádoucí účinky kyseliny ibandronové ve studiích reprodukční toxicity u potkanů se 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

chlorid sodný
kyselina octová 98%

trihydrát octanu sodného
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Injekční roztok přípravku Osagrand nesmí být mísen s roztoky obsahujícími kalcium ani s jinými intravenózně podávanými léčivými přípravky.

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

Ampule z bezbarvého skla obsahující 3 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1 nebo 4 ampule.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

V případě, že přípravek je podán za využití již zavedené i. v. infuzní sestavy, může být k infuzi použit pouze fyziologický roztok nebo roztok glukosy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Toto platí to také pro roztoky používané k promytí křídélkového adaptéru a dalších zařízení.

Všechny nepoužitý injekční roztok, stříkačky i injekční jehly musí být zlikvidovány 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

87/468/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 1. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 8. 2024