

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Ikametin 50 mg, potahované tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum ibandronicum 50 mg (jako natrii ibandronas monohydricus).

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Obsahuje 54 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé, oválné (délka 9 mm), bikonvexní potahované tablety, označené „I9BE“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Ikametin je indikován u dospělých pacientů k prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Ikametinem má být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

#### Dávkování

Doporučená dávka je jedna 50 mg potahovaná tableta denně.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ( $CL_{Cr} \geq 50$  a  $< 80$  ml/min) není nutné upravovat dávkování.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{Cr} \geq 30$  a  $< 50$  ml/min.) je doporučena úprava dávkování na jednu 50 mg potahovanou tabletu každý druhý den (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min.) je doporučená dávka jedna 50 mg potahovaná tableta jednou týdně. Viz pokyny k dávkování výše.

##### *Starší pacienti (>65 let)*

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost kyseliny ibandronové stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety Ikametinu je nutné užívat po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a před prvním denním jídlem nebo nápojem. Před užitím tablet Ikametinu také nelze užívat žádné další léčivé přípravky a doplňky (včetně vápníku). Po požití tablety je třeba zůstat nalačno ještě dalších 30 minut. Kdykoli v průběhu léčby tabletami kyseliny ibandronové je možné pít čistou vodu (viz bod 4.5). Voda s vysokou koncentrací vápníku se nemá používat. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.

- Tablety je nutné spolknout celé a zapít plnou sklenicí čisté vody (180 až 240 ml), pacient při tom musí sedět nebo stát ve vzpřímené poloze.
- Po dobu 60 minut po požití kyseliny ibandronové nesmějí pacienti ulehnout.
- Pacienti nesmějí tablety žvýkat, cucat nebo drtit z důvodu rizika vzniku vředů v orofaryngeální oblasti.
- Kyselinu ibandronovou lze zapíjet jedině vodou.

### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypokalcemie.
- Abnormality funkce jícnu, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je zúžení nebo achalázie.
- Neschopnost stát nebo zpřímá sedět po dobu alespoň 60 minut po požití tablety.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Pacienti s poruchami kostního a minerálového metabolismu

Před zahájením léčby kyselinou ibandronovou je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálového metabolismu. U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě, pacienti mají dostávat doplňky vápníku a/nebo vitamínu D.

#### Gastrointestinální podráždění

Perorálně podávané bisfosfonáty mohou vyvolat lokální podráždění sliznic horního gastrointestinálního traktu. Vzhledem k těmto možným dráždivým účinkům a vzhledem k možnému zhoršení primárního onemocnění je nutné postupovat opatrně, pokud se kyselina ibandronová podává pacientům s aktivním onemocněním horního gastrointestinálního traktu (např. známý Barrettův jícen, dysfagie, jiné onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy).

U pacientů, kterým jsou podávány perorální bisfosfonáty, byly hlášeny nežádoucí účinky jako

ezofagitida, vředy a eroze jícnu, které byly v některých případech závažné a vyžadovaly hospitalizaci; vzácně byly spojené s krvácením nebo po nich došlo k zúžení nebo perforaci jícnu. Riziko závažných nežádoucích účinků jícnu se jeví vyšší u pacientů, kteří nedodržují pokyny o dávkování, a/nebo kteří nadále užívají perorálně bisfosfonáty poté, co se u nich rozvinuly příznaky poukazující na podráždění jícnu. Pacienti mají věnovat zvýšenou pozornost pokynům o dávkování a mají být schopni je dodržovat (viz bod 4.2).

Lékaři si mají všimnout jakýchkoli projevů nebo příznaků signalizujících možnou reakci jícnu a pacienty případně upozornit, aby přestali užívat kyselinu ibandronovou a vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se u nich rozvine dysfagie, odynofagie, bolest za hrudní kostí nebo se objeví nově vzniklé pálení žáhy, nebo se tento příznak zhoršuje.

Zatímco v kontrolovaných klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko, při perorálním podávání bisfosfonátů po jejich uvedení na trh byly hlášeny případy žaludečních a dvanáctníkových vředů, z nichž některé byly závažné a spojené s komplikacemi.

#### Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika

Vzhledem k tomu, že sliznici trávicí trubice mohou také podráždit kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID) a bisfosfonáty, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

#### Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v peregistračním sledování u onkologických pacientů léčených kyselinou ibandronovou (viz bod 4.8).

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

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou kyselinou ibandronovou doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:

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

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby kyselinou ibandronovou. Během léčby mají být invazivní stomatologické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání kyseliny ibandronové.

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

### Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u 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 projevovat 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“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. 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 z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru.

### Renální funkce

Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobé léčbě kyselinou ibandronovou docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při léčbě kyselinou ibandronovou renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru.

### Vzácné dědičné poruchy

Tablety kyseliny ibandronové obsahují laktózu, a proto nemají být podávány pacientům se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo při malabsorpci glukózy a galaktózy.

### Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty

Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

## **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Interakce mezi léčivými přípravky a potravinami

Výrobky s obsahem vápníku a dalších vícemocných kationtů (jako je hliník, hořčík nebo železo), včetně mléka a jiných potravin, mohou narušovat vstřebávání tablet kyseliny ibandronové. Proto je nutné počkat s požíváním těchto výrobků a jídla nejméně 30 minut po perorálním užití léku.

Biologická dostupnost tablet kyseliny ibandronové se snižuje přibližně o 75 %, pokud se podávají 2 hodiny po běžném jídle. Proto se doporučuje užívat tablety po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a pacienti mají zůstat nalačno nejméně 30 minut po užití léku (viz bod 4.2).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní

lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.

#### Antagonisté H<sub>2</sub> receptorů nebo jiné léčivé přípravky, které zvyšují pH žaludečního obsahu

U zdravých mužských dobrovolníků a žen po menopauze vedlo intravenózní podání ranitidinu ke zvýšení biologické dostupnosti kyseliny ibandronové o přibližně 20 % (což je v mezích běžného rozptylu biologické dostupnosti kyseliny ibandronové), patrně v důsledku snížené kyselosti žaludečního obsahu. Při souběžném podání kyseliny ibandronové a antagonistů H<sub>2</sub> receptorů nebo léčivých přípravků, které zvyšují pH žaludečního obsahu, není nutné upravovat dávkování.

#### Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika

Vzhledem k tomu, že kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID) a biofosfonáty mohou podráždit sliznici trávicí trubice, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném podávání (viz bod 4.4).

#### Aminoglykosidy

Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnesemie.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto nemá být kyselina ibandronová těhotným ženám podávána.

#### Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám nemá být kyselina ibandronová podávána.

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelistí, gastrointestinální podráždění a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4). Léčba byla nejčastěji spojena s poklesem hladiny sérového vápníku pod

normální hodnotu (hypokalcemie), doprovázeného dyspepsií.

#### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky ze dvou klíčových studií fáze III (Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 286 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 50 mg, podávanou perorálně), a po uvedení přípravku na trh.

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

**Tabulka 1**

**Nežádoucí účinky hlášené po perorálním podání kyseliny ibandronové**

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Zhoršení astmatu
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie**				
Poruchy nervového systému		Parestezie, dysgeuzie (zkreslená chuť)			
Poruchy oka			Zánět oka † **		
Gastrointestinální poruchy	Ezofagitida, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea	Krvácení, duodenální vřed, gastritida, dysfagie, sucho v ústech			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus		Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Atypické subtrochanterické a diafyzární	Osteonekróza čelisti † **, Osteonekróza zevního zvukovodu	

			zlomeniny femuru †	(skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Azotemie (urémie)			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie	Bolesti na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, bolest			
<b>Vyšetření</b>		Zvýšená koncentrace parathormonu v krvi			

\*\* Viz další informace níže.

† Identifikovány po uvedení přípravku na trh.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypokalcemie*

Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

##### *Osteonekróza čelisti*

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

##### *Zánět oka*

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

##### *Anafylaktická reakce/šok*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

O léčbě v případě předávkování kyselinou ibandronovou nejsou k dispozici žádné specifické údaje. Požití nadměrného množství přípravku ústy však může vést k poškození horní části trávicí trubice, mimo jiné k

podráždění žaludku, pálení žáhy, zánětu jícnu a zánětu žaludku nebo vzniku vředu. K vyvázání kyseliny ibandronové je vhodné podat mléko nebo antacida. Vzhledem k riziku podráždění jícnu se nedoporučuje vyvolávat zvracení a pacient má zůstat ve vzpřímené poloze.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii nemocí kostí, bisfosfonáty.

ATC kód: M05BA06

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanismus není dosud znám.

*In vivo* kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiem kinetiky <sup>45</sup>Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce a tím k sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při podání kyseliny ibandronové 50 mg byla hodnocena ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III, které trvaly 96 týdnů. Pacienti s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byli randomizováni do skupin léčených placebem (277 pacientů) nebo 50 mg kyseliny ibandronové (287 pacientů). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

#### *Primární výsledný ukazatel účinnosti*

Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinických studiích byla doba do objevení se kostní komplikace (SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (SRE):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny
- chirurgická léčba zlomeniny
- zlomeniny obratlů
- nevertebrální zlomeniny

Analýza SMPR byla korigovaná na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou za každé 12týdenní období. Sloučené údaje z těchto studií ukázaly významný přínos léčby kyselinou ibandronovou 50 mg podávanou p.o. oproti placebo z hlediska snížení počtu SRE při hodnocení parametru SMPR ( $p = 0,041$ ). Také bylo zjištěno 38% snížení rizika rozvoje SRE u

pacientů léčených kyselinou ibandronovou ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,62,  $p = 0,003$ ). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

**Tabulka 2**

**Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)**

	Všechny kostní komplikace (SRE)		
	Placebo n=277	Kyselina ibandronová 50 mg; n=287	Hodnota P
SMPR na jednoho pacienta a rok	1,15	0,99	P=0,041
Relativní riziko SRE	-	0,62	P=0,003

*Sekundární výsledné ukazatele účinnosti*

Při léčbě kyselinou ibandronovou 50 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní při zahájení studie, a byl provázen při srovnání s placebem významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení stavu funkční výkonnosti dle WHO a hodnocení kvality života bylo ve skupině léčené kyselinou ibandronovou menší než ve skupině léčené placebem. Koncentrace markerů kostní resorpce CTx (C-terminální telopeptid uvolňovaný z kolagenu I typu) v moči se ve skupině léčené kyselinou ibandronovou ve srovnání s placebem významně snížila. Tento pokles koncentrace CTx v moči významně koreloval s primárním výsledným parametrem účinnosti na SMPR (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

**Tabulka 3**

**Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)**

	Placebo n=277	Kyselina ibandronová n=287	p-hodnota
Bolesti kostí *	0,20	-0,10	p=0,001
Potřeba analgetik *	0,85	0,60	P=0,019
Kvalita života *	-26,8	-8,3	P=0,032
Skóre stavu funkční výkonnosti dle WHO *	0,54	0,33	P=0,008
CTx v moči **	10,95	-77,32	P=0,001

\* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

\*\* Medián změny od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

*Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)*

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost kyseliny ibandronové stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*Absorbce*

Absorbce kyseliny ibandronové v horní části trávicí trubice je po perorálním podání rychlé. Vrcholové plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 0,5 až 2 hodiny (medián 1 hodina) ve stavu nalačno a absolutní biologická dostupnost byla kolem 0,6 %. Rozsah vstřebávání je zhoršen, pokud je lék podán s jídlem nebo nápojem (kromě vody). Při podání se standardní snídaní se ve srovnání s podáním nalačno snižuje biologická dostupnost přibližně o 90 %. Při užití 30 minut před jídlem klesá biologická dostupnost

přibližně o 30 %. Při užití kyseliny ibandronové 60 minut před jídlem není patrné snížení biologické dostupnosti.

Biologická dostupnost klesá přibližně o 75 %, pokud se tablety Ikametinu užívají za 2 hodiny po standardním jídle. Proto se doporučuje užívat tablety po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a pacienti mají zůstat nalačno nejméně 30 minut po užití léku (viz bod 4.2).

#### *Distribuce*

Po prvotním systémovém rozptýlení se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40-50 % množství, které se dostane do krevního oběhu. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 % a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěšňování z této vazby pravděpodobné.

#### *Biotransformace*

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

#### *Eliminace*

Vstřebaná frakce kyseliny ibandronové se z oběhu vychytává v kostech (přibližně 40 – 50 %) a zbytek se v nezměněné podobě vylučuje ledvinami. Nevstřebaná frakce kyseliny ibandronové se v nezměněné podobě vyloučí stolicí.

Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale zjevný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 - 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání.

Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 -160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi zjevnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

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

#### *Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů*

##### *Pohlaví*

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

##### *Rasa*

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by chování kyseliny ibandronové v organismu bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. Od pacientů afroamerického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s různými stupni poruch funkce ledvin je expozice kyselině ibandronové úměrná clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub> ≤ 30 ml/min) léčených perorálně podávanou kyselinou ibandronovou v dávce 10 mg denně po dobu 21 dnů byly zjištěny 2-3násobně vyšší koncentrace v plazmě oproti pacientům s normální funkcí ledvin (CL<sub>Cr</sub> ≥80 ml/min). Celková clearance

kyseliny ibandronové u osob s těžkou poruchou funkce ledvin klesla na 44 ml/min ve srovnání se 129 ml/min u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ( $CL_{cr} \geq 50$  a  $< 80$  ml/min) není nutné upravit dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{cr} \geq 30$  a  $< 50$  ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) se doporučuje dávku upravit (viz bod 4.2).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílejí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžké poruchy funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce ibandronové kyseliny v plazmě.

#### *Starší pacienti (viz bod 4.2)*

Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod porucha funkce ledvin).

#### *Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)*

U osob mladších 18 let nejsou pro použití Ikametinu k dispozici žádné údaje.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

#### *Mutagenita/Karcinogenita:*

Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity neodhalily žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

#### *Reprodukční toxicita:*

U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová nitrožilně nebo perorálně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenních účincích. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety:*

Monohydrát laktózy  
Krospovidon (E1202)

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Mastek (E553b)  
Oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky (OPA/AL/PVC blistry)  
3 roky (PVC/PVDC/AL blistry)

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/AL/PVC blistry v krabičkách obsahujících 30 potahovaných tablet.  
PVC/PVDC/AL blistry v krabičkách obsahujících 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

87/138/11-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16.3.2011/14.1.2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24.7.2016