

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Phacebonate 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronovej (ako monohydrát sodnej soli kyseliny ibandronovej).

Pomocné látky so známym účinkom: každá filmom obalená tableta obsahuje 54 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až sivobiele, bikonvexné, filmom obalené tablety, podlhovastého tvaru 9 mm dlhé a označené „19BE“ na jednej strane a „50“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Phacebonate 50 mg je indikovaný u dospelých na prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zákrok) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s liekom Phacebonate 50 mg majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 50 mg filmom obalená tableta denne.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je potrebné upraviť dávkovanie.

U pacientov so stredne závažnou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) sa odporúča úprava dávkovania na jednu 50 mg filmom obalenú tabletu každý druhý deň (pozri časť 5.2).

U pacientov so závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr <30 ml/min) sa odporúča dávka jedna 50 mg filmom obalená tableta raz týždenne. Pozri vyššie uvedené pokyny pre dávkovanie.

Staršia populácia (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny ibandronovej sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neskúmala. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety kyseliny ibandronovej sa majú užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) a pred prvým jedlom alebo nápojom. Pred užitím filmom obalených tabliet kyseliny ibandronovej sa má vyhnúť liekom a doplnkom výživy (vrátane vápnika). Po užití tablety sa nemá jesť najmenej 30 minút. Počas liečby kyselinou ibandronovou sa môže kedykoľvek piť voda (pozri časť 4.5).

Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. V prípade obavy z možnej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.

- Tablety sa musia prehltnúť celé a zapiť plným pohárom vody (180 až 240 ml), pričom pacient stojí alebo sedí vo vzpriamenej polohe.
- Po užití kyseliny ibandronovej pacient nemá 60 minút ležať.
- Pacient nemá tabletu žuvať, cmúľať alebo drviť kvôli možnej orofaryngálnej ulcerácii.
- Kyselina ibandronová sa má zapíjať len vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokalcémia.
- Abnormality funkcie pažeráka, ktoré spomaľujú jeho vyprázdňovanie, ako striktúra alebo achalázia.
- Neschopnosť stáť alebo sedieť vzpriamene aspoň 60 minút.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby s kyselinou ibandronovou sa má účinne liečiť hypokalcémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Pacienti majú dostávať doplnky vápnika a/alebo vitamínu D, ak je ich príjem v strave nedostatočný.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolať miestne podráždenie slizníc horného gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia primárneho ochorenia, treba postupovať opatrne, keď sa kyselina ibandronová podáva pacientom

s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientov dostávajúcich liečbu perorálnymi bisfosfonátmi boli hlásené nežiaduce udalosti ako ezofagitída, vredy a erózie pažeráka, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a vyžiadali si hospitalizáciu; zriedkavo boli spojené s krvácaním alebo po nich došlo k striktúre či perforácii pažeráka. Riziko závažných ezofágových nežiaducich udalostí sa javí vyššie u pacientov, ktorí nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktorí naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacienti majú venovať zvýšenú pozornosť a byť schopní dodržiavať pokyny o dávkovaní (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všimnúť akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientov treba upozorniť, aby prestali užívať kyselinu ibandronovú a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinie dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou alebo sa objaví pálenie záhy, prípadne sa pálenie záhy zhorší.

Zatiaľ čo sa v kontrolovaných klinických skúšaní nepozorovalo zvýšené riziko, po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady žalúdočných a dvanástnikových vredov pri perorálnom užívaní bisfosfonátov, z ktorých niektoré boli závažné a spojené s komplikáciami.

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sú spájané s podráždením gastrointestinálneho traktu, je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť.

Osteonekróza čeluste (ONJ)

U pacientov s nádorovým ochorením, ktorí v pôvodnom liečebnom režime dostávali intravenózne podávané bisfosfonáty, bola hlásená osteonekróza čeluste väčšinou spojená s extrakciou zubov a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Mnohí títo pacienti dostávali tiež chemoterapiu a kortikosteroidy. Osteonekróza čeluste bola tiež hlásená u pacientov s osteoporózou, ktorí dostávali perorálne bisfosfonáty.

Pred začiatkom liečby s bisfosfonátmi sa má zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi (napr. nádorové ochorenie, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy, slabá orálna hygiena) zubné vyšetrenie s primeranými preventívnymi stomatologickými zásahmi.

Počas liečby sa podľa možnosti majú títo pacienti vyhýbať invazívnym stomatologickým procedúram. U pacientov, ktorým sa počas liečby bisfosfonátmi vyvinula osteonekróza čeluste, môže stomatochirurgický zásah exacerbovať ťažkosti. Pre pacientov vyžadujúcich stomatologické procedúry nie sú dostupné údaje, či prerušenie liečby bisfosfonátmi redukuje riziko osteonekrózy čeluste. Klinický posudok ošetrojúceho lekára sa má riadiť podľa individuálneho zhodnotenia prínosu/rizika pre pacienta.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

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

slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Funkcia obličiek

Klinické štúdie nedokázali vplyv dlhodobej liečby s kyselinou ibandronovou na zhoršenie funkcie obličiek.

Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených kyselinou ibandronovou odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka.

Zriedkavé dedičné poruchy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

Opatrnosť sa odporúča u pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie liek - jedlo

Výrobky obsahujúce vápnik a ďalšie multivalentné kationy (ako hliník, horčík, železo) vrátane mlieka a potraviny pravdepodobne narušajú absorpciu filmom obalených tabliet kyseliny ibandronovej. Preto po perorálnom užití lieku musí byť prestávka medzi príjmom lieku a takých výrobkov vrátane potraviny najmenej 30 minút.

Keď boli filmom obalené tablety kyseliny ibandronovej podané 2 hodiny po bežnom jedle, jeho biologická dostupnosť bola znížená približne o 75 %. Preto sa odporúča, aby sa tablety užívali ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) a po prijatí dávky sa nemá jesť najmenej 30 minút (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzymy pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

H₂-antagonisty alebo iné lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka

U zdravých mužov - dobrovoľníkov a u žien po menopauze intravenózne podanie ranitidínu spôsobilo zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o asi 20 % (čo je v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej), pravdepodobne následkom zníženej acidity žalúdka. Napriek tomu, keď sa kyselina ibandronová podáva s H₂-antagonistami alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sú spájané s podráždením gastrointestinálneho traktu, je pri súbežnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Aminoglykozidy

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má venovať novej možnosti simultánnej hypomagneziémie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandrónovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa kyselina ibandrónová nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandrónová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandrónovej v mlieku po intravenóznom podaní. Kyselina ibandrónová sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandrónovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandrónová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandrónová 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 Phacebonate 50 mg 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, podráždenie gastrointestinálneho traktu a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek z 2 pivotných štúdií III. fázy (Prevenia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 286 pacientov liečených kyselinou ibandrónovou 50 mg podávaným perorálne) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek po perorálnom podaní kyseliny ibandrónovej

| Triedy orgánových systémov | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|-------------------------------------|-------|-------------|-----------|--|-------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | anémia | | | |
| Poruchy imunitného systému | | | | hypersenzitivita†, brochospazmus†, angioedém†, anafylaktická | exacerbácia astmy |

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| | | | | reakcia/šok†** | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | hypokalciémia** | | | | |
| Poruchy nervového systému | | paraestézia, dysgeúzia (porucha chuti) | | | |
| Poruchy oka | | | zápal oka†** | | |
| Poruchy gastrointestinálneho systému | ezofagitída, bolesť v abdominálnej oblasti, dyspepsia, nevoľnosť | krvácanie, dvanástnikový vred, gastritída, dysfágia, suchosť v ústach | | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | vyvrážka | | Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída† | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | | atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeny stehennej kosti† | osteonekróza čeluste†** | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | azotémia (urémia) | | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | asténia | bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke, slabosť, bolesť | | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | zvýšená hladina hormónu prištítnnej žľazy v krvi | | | |

**Pozri ďalšie informácie nižšie

†Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalciémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalciémické hodnoty.

Osteonekróza čeluste

U pacientov liečených bisfosfonátmi bola hlásená osteonekróza čeľuste. Väčšina týchto prípadov bola u pacientov s nádorovým ochorením, ale hlásenia boli aj u pacientov liečených na osteoporózu. Osteonekróza čeľuste je väčšinou spojená s extrakciou zubov a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Diagnóza nádorového ochorenia, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy a slabá ústna hygiena sa tiež považujú za rizikové faktory (pozri časť 4.4).

Zápal oka

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

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej 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 je dostupná žiadna špecifická informácia o liečbe pri predávkovaní kyselinou ibandronovou. Avšak perorálne predávkovanie môže mať za následok ťažkosti v hornej časti gastrointestinálneho traktu, napríklad žalúdočné ťažkosti, pálenie záhy, ezofagitídu, gastritídu alebo vredy. Má sa podať mlieko alebo antacidá, ktoré viažu kyselinu ibandronovú. Kvôli riziku podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať vracanie a pacient má ostať v úplne vzpriamenej polohe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonát,
ATC kód: M05BA06.

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva, spôsobeného prerušením funkcie gonád, vplyvom retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný účinok na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevenia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených 50 mg kyseliny ibandronovej (filmom obalené tablety), bola stanovená v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách s placebom v III. fáze v trvaní 96 týždňov.

Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (277 pacientok) alebo 50 mg kyseliny ibandronovej (287 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý mal nasledovné skeletálne udalosti (SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúry
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy v ktoromkoľvek 12-týždňovom období započítali len raz. Spoločné údaje z týchto štúdií dokázali významný úžitok 50 mg kyseliny ibandronovej podávanej perorálne oproti placebu pri redukcii skeletálnych udalostí meraných mierou SMPR ($p = 0,041$). Tiež sa znížilo riziko rozvoja skeletálnych udalostí u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom, a to o 38 % (relatívne riziko 0,62; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

| | Všetky skeletálne udalosti (SREs) | | |
|---------------------------|-----------------------------------|---|-------------|
| | Placebo n = 277 | 50 mg kyseliny ibandronovej n = 287 | p-hodnota |
| SMPR (na pacienta za rok) | 1,15 | 0,99 | $p = 0,041$ |
| Relatívne riziko SRE | - | 0,62 | $p = 0,003$ |

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri podávaní 50 mg kyseliny ibandronovej sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík v porovnaní s placebom. Zníženie kvality života a WHO stav výkonnosti boli významne menšie u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom. Koncentrácie markera CTx (C-terminálny telopeptid uvoľnený z kolagénu typu I) kostnej resorpcie v moči boli významne znížené u skupiny pacientov užívajúcej kyselinu ibandronovú v porovnaní s placebom. Toto zníženie hladín CTx v moči významne korelovalo s primárnym konečným výsledkom účinnosti SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

| | Placebo n = 277 | 50 mg kyseliny ibandronovej n = 287 | p-hodnota |
|--|--------------------|---|-----------|
| | | | |

| | | | |
|-----------------------|--------|---------|-----------|
| Bolesť kostí* | 0,20 | - 0,10 | p = 0,001 |
| Používanie analgetík* | 0,85 | 0,60 | p = 0,019 |
| Kvalita života* | - 26,8 | - 8,3 | p = 0,032 |
| Skóre výkonnosti WHO* | 0,54 | 0,33 | p = 0,008 |
| Hladina CTx v moči** | 10,95 | - 77,32 | p = 0,001 |

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

** Stredná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny ibandronovej u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia kyseliny ibandronovej v hornej časti gastrointestinálneho traktu je po perorálnom podaní rýchla.

Maximálne pozorované koncentrácie v plazme sa dosiahli do 0,5 až 2 hodín (priemerne po 1 hodine) pri podávaní nalačno a absolútna biologická dostupnosť bola okolo 0,6 %. Rozsah absorpcie je oslabený súčasným prijímaním potravy alebo nápojov (okrem vody). Keď sa kyselina ibandronová podáva s raňajkami, jej biologická dostupnosť je znížená asi o 90 % v porovnaní s biologickou dostupnosťou zistenou u pacientov, ktorí kyselinu ibandronovú užívali nalačno. Keď sa liek užije 30 minút pred jedlom, zníženie biologickej dostupnosti je približne o 30 %. Keď sa kyselina ibandronová užije 60 minút pred jedlom, jej biologická dostupnosť nie je významne znížená.

Biologická dostupnosť bola znížená približne o 75 %, keď sa filmom obalené tablety kyseliny ibandronovej podali 2 hodiny po jedle. Preto sa odporúča tablety užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po jedle) a po užití dávky sa nemá jesť najmenej 30 minút (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatkovej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteíny v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi v dôsledku vytiesnenia.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Absorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej sa vylučuje z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 – 50 %) a zvyšok sa eliminuje bez zmeny obličkami. Neabsorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej je eliminovaná bez zmeny stolicou.

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, ale zdá sa, že evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírnsu a súvisí

s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírensom je zrejme v dôsledku absorpcie kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha obličkovej eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje u ľudí dôležité pečenné izoenzýmy cytochrómového systému P450 a neindukuje systém cytochrómu P450 v pečeni potkanov.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiadny dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek je expozícia kyseline ibandronovej úmerná klírensu kreatinínu (CL_{Cr}). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} ≤30 ml/min), ktorí prijímali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej denne počas 21 dní, sa zistili 2 - 3-krát vyššie koncentrácie v plazme ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CL_{Cr} ≥80 ml/min). Celkový klírens kyseliny ibandronovej bol znížený na 44 ml/min u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so 129 ml/min u jedincov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} ≥50 a <80 ml/min) nie je potrebné upraviť dávkovanie. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} ≥30 a <50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} <30 ml/min) sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba kyseliny ibandronovej na proteíny pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť porucha funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní kyseliny ibandronovej pacientmi mladšími ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba po dávkach považovaných za dostatočne vyššie než je maximálna dávka u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita:

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

Reprodukčná toxicita:

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch perorálne podávanie dávok 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermíí pri dávkovaní 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávkovaní 1 mg/kg/deň a u žien pri dávkovaní na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchylok (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
krospovidón (E1202)
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
stearylumaran sodný

Obal tablety

polyvinylalkohol
makrogoly/PEG 3350
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky (OPA/ALU/PVC:ALU blistre)
3 roky (PVC/PVDC:ALU blistre)

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/ALU/PVC:ALU blistre v kartónových škatuliach obsahujúce 7, 28, 30, 84 a 90 tabliet.
PVC/PVDC:ALU blistre v kartónových škatuliach obsahujúce 7, 28, 30, 84 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmevid s.r.o.
Kremnická 26
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0009/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. februára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2018