

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Licobondrat 150 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandrónovej (ako monohydrát sodnej soli kyseliny ibandrónovej).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 88,60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele filmom obalené tablety podlhovastého tvaru, na jednej strane označené „LC“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Odporúčaná dávka je jedna 150 mg filmom obalená tableta raz mesačne. Tableta sa má, pokiaľ možno užívať v rovnaký deň každý mesiac.

Licobondrat 150 mg sa má užívať po nočnom hladovaní (najmenej 6 hodín) a 1 hodinu pred prvým jedlom alebo nápojom toho dňa (okrem vody) (pozri časť 4.5) alebo akýmkoľvek ďalším perorálnym liekom alebo výživovým doplnkom (vrátane vápnika).

V prípade vynechania dávky sa majú pacienti poučiť o tom, aby zabudnutú 150 mg tabletu Licobondratu užíli hneď ráno po tom, ako si to uvedomia, pokiaľ neostáva do ďalšej plánovanej dávky 7 dní alebo menej ako 7 dní. Pacienti sa majú potom vrátiť k užívaniu ich dávky jedenkrát mesačne podľa svojho pôvodne nastaveného dátumu.

Ak ostáva do ďalšej plánovanej dávky 7 dní alebo menej ako 7 dní, pacienti majú počkať do ďalšej dávky a potom pokračovať v užívaní jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy.

Pacienti nemajú užiť dve tablety v ten istý týždeň.

Pacienti majú užívať vápnik a/alebo vitamín D vo forme výživového doplnku, ak je ich príjem zo stravy nedostatočný (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Optimálne trvanie liečby osteoporózy bisfosfonátmi nebolo stanovené. Potreba pokračovania v liečbe sa má pravidelne znova prehodnotiť na základe prínosov a potenciálnych rizík Licobondratu 150 mg pre každého pacienta individuálne, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V dôsledku obmedzených klinických skúseností sa Licobondrat 150 mg neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientov s miernym alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, u ktorých je klírens kreatinínu vhodný alebo vyšší ako 30 ml/min, nie je potrebné upraviť dávku.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Licobondratu 150 mg sa netýka detí mladších ako 18 rokov a Licobondrat 150 mg sa v tejto populácii neskúmal (pozri časť 5.1 a časť 5.2)

Spôsob podávania:

Na perorálne použitie.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť pohárom vody (180 až 240 ml), pacient pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Nemá sa použiť voda s vysokou koncentráciou vápnika. Ak existuje obava vzhľadom na možné vysoké hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda), odporúča sa použiť vodu vo fľaši s nízkym obsahom minerálov.
- Pacienti si nemajú ľahnúť 1 hodinu po užití Licobondratu 150 mg. Voda je jediný nápoj, s ktorým sa môže užívať Licobondrat 150 mg..
- Pacienti nemajú tablety žuť alebo cmúľať, pretože je možné riziko orofaryngeálnej ulcerácie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 vzpriamene sedieť najmenej 60 minút.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokalcémia

Pred začatím liečby Licobondratom 150 mg sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Účinne treba liečiť aj ďalšie poruchy kostí a minerálneho metabolizmu. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolávať miestne podráždenie slizníc horného gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia primárneho ochorenia treba postupovať opatrne, keď sa Licobondrat 150 mg podáva pacientom s

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

U pacientov liečených perorálnymi bisfosfonátmi boli hlásené nežiaduce reakcie 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 zdá 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 pokynom o dávkovaní a majú ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všimnúť akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientov treba upozorniť, aby prestali užívať Licobondrat 150 mg 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, jestvujú hlásenia po uvedení lieku na trh o žalúdočných a dvanástnikových vredoch pri perorálnom užívaní bisfosfonátov, z ktorých niektoré boli závažné a spojené s komplikáciami.

Keďže nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, je potrebná opatrnosť pri ich súbežnom užívaní.

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa veľmi zriedkavo zaznamenala po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali Licobondrat 150 mg na liečbu osteoporózy (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach.

U pacientov s viacerými rizikovými faktormi sa pred liečbou Licobondratom 150 mg odporúča prehliadka chrupu s preventívnymi stomatologickým vyšetrením a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika.

Pri hodnotení rizika osteonekrózy čeľuste u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- Účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parentálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí,
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie,
- Súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.
- Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, zle priliehajúce zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Licobondratom 150 mg udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek orálne symptómy, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať opatrne a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním Licobondratu 150 mg alebo po ňom.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby kyselinou ibandronovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

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

Atypické zlomeniny femuru

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzálne femorálne zlomeniny, najmä u pacientov, ktorí dostávali dlhodobú liečbu osteoporózy. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny sa môžu vyskytnúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti od miesta tesne pod malým trochanterom až do miesta tesne nad suprakondylickú časť. Tieto fraktúry sa vyskytujú po žiadnej alebo minimálnej traume a niektorí pacienti pociťujú bolesť v oblasti stehna alebo slabín, pri zobrazovacom vyšetrení často spojenú s črtami stresových fraktúr týždne až mesiace pred vznikom úplnej stehennej zlomeniny. Fraktúry sú často obojstranné, preto sa má u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí utrpeli zlomeninu tela stehennej kosti, vyšetriť kontralaterálna stehenná kosť. Bolo tiež hlásené zlé hojenie týchto fraktúr. U pacientov, u ktorých existuje podozrenie na atypickú zlomeninu femuru, sa má zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi až do vyšetrenia pacienta na základe individuálneho posúdenia prínosu a rizika.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa Licobondrat 150 mg neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie lieku s jedlom

Perorálna biologická dostupnosť kyseliny ibandronovej je vo všeobecnosti znížená v prítomnosti jedla. Obzvlášť produkty obsahujúce vápnik, vrátane mlieka a iné multivalentné katióny (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narúšajú absorpciu Licobondratu 150 mg, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto pacienti, predtým ako užijú Licobondrat 150 mg nemajú cez noc nič jesť (najmenej 6 hodín) a po užití Licobondratu 150 mg nemajú jesť aspoň 1 hodinu (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

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

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné katióny

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné katióny (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narúšajú absorpciu Licobondratu 150 mg.

Preto pacienti nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred užitím Licobondratu 150 mg a aspoň jednu hodinu po užití Licobondratu 150 mg.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Keďže kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, je potrebná opatrnosť pri ich súbežnom užívaní (pozri časť 4.4).

H₂-blokátory a inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1500 pacientok zaradených do štúdie BM 16549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, 14 % a 18 % pacientok užívalo blokátory histamínových (H₂) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy po jednom a dvoch rokoch v uvedenom poradí. Spomedzi týchto pacientok bol výskyt nežiaducich udalostí v hornej časti gastrointestinálneho traktu podobný u pacientok liečených kyselinou ibandronovou 150 mg raz mesačne a Licobondratom 150 mg 2,5 mg denne.

U zdravých mužov-dobrovoľníkov a žien po menopauze intravenózne podanie ranitidínu spôsobilo zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o približne 20 %, pravdepodobne následkom zníženej kyslosti žalúdka. Ale pretože je tento nárast v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej, nie je potrebná úprava dávky, keď sa podáva Licobondrat 150 mg s H₂-antagonistami alebo inými účinnými látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Licobondrat 150 mg je určený len pre použitie u žien po menopauze a nesmie sa používať u žien vo fertilnom veku.

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

Licobondrat 150 mg sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie vykonané u dojčiacich potkanov dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní.

Licobondrat 150 mg sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa neočakáva žiadny alebo sa očakáva zanedbateľný vplyv Licobondratu 150 mg na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú artralgia a príznaky podobné chrípke.

Tieto príznaky sú zvyčajne v spojitosti s podaním prvej dávky, majú spravidla krátke trvanie miernej až strednej intenzity a obvykle vymiznú počas pokračujúcej liečby bez ďalších opatrení (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 je uvedený prehľad nežiaducich reakcií. Bezpečnosť perorálnej liečby kyselinou ibandrónovou 2,5 mg denne bola hodnotená u 1 251 pacientok v 4 klinických štúdiách s použitím placebo ako kontroly, z ktorých veľká väčšina pacientok sa zúčastnila pivotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V dvojročnej štúdiu u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16549) celková bezpečnosť Licobondratu 150 mg raz mesačne a kyseliny ibandrónovej 2,5 mg raz denne bola podobná. Celkový pomer pacientok, u ktorých sa objavili nežiaduce reakcie, bol 22,7 % a 25,0 % pre Licobondrat 150 mg raz mesačne po jednom a dvoch rokoch v uvedenom poradí. Väčšina prípadov nevedla k ukončeniu liečby.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (<1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1.: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré užívali Licobondrat 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandrónovú 2,5 mg denne vo fáze III štúdií BM16549 a MF4411 a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému		Exacerbácia astmy	Reakcia z precitlivenosti	Anafylaktická reakcia/šok *†
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat		
Poruchy oka			zápal oka *†	
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	Ezofagitída, gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea	Ezofagitída vrátane ezofageálnych vredov alebo striktúr a dysfágia, vracanie, plynatosť	Duodenitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka		Angioedém, edém tváre, urtikária	Stevensov-Johnsonov syndróm†, multiformný erytém†, bulózna

				dermatitída†
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť, svalové kŕče, muskuloskeletálna a stuhnutosť	Bolesť chrbta	Atypické subtrochanterické a diafyzálne femorálne fraktúry †	Osteonekróza čeľuste*† osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)†
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Chrípke podobné ochorenie*	Únava		

*ďalšie informácie pozri nižšie

† identifikované zo skúseností po uvedení lieku na trh

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Do štúdie zameranej na liečbu jedenkrát mesačne boli zahrnutí pacienti s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, vrátane pacientov s peptickým vredom bez nedávneho krvácania alebo hospitalizácie, a pacientov s dyspepsiou alebo refluxom, ktoré boli regulované liekmi. U týchto pacientov sa nepozoroval rozdiel vo výskyte nežiaducich udalostí v hornej časti gastrointestinálneho traktu pri režime 150 mg raz mesačne oproti režimu 2,5 mg raz denne.

Ochorenie podobné chrípke

Ochorenie podobné chrípke zahŕňa udalosti hlásené ako reakcia akútnej fázy alebo symptómy vrátane myalgie, artralgie, horúčky, triašky, únavy, nauzey, straty chuti do jedla alebo bolesti kostí.

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s rakovinou, ktorí dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí, vrátane kyseliny ibandronovej, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní kyseliny ibandronovej po jej uvedení na trh.

Zápal oka

Udalosti očného zápalu ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri kyseline ibandronovej. V niektorých prípadoch tieto udalosti nevymizli, až kým sa podávanie kyseliny ibandronovej neprerušilo.

Anafylaktická reakcia/šok

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

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 Licobondratom 150 mg. Avšak na základe poznatkov o tejto triede zlúčenín perorálne predávkovanie môže mať za následok nežiaduce účinky v hornej časti gastrointestinálneho traktu (napríklad žalúdočné ťažkosti, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalcémiu. Na naviazanie Licobondratu 150 mg sa má podať mlieko alebo antacidá a všetky nežiaduce účinky sa majú liečiť symptomaticky. Pre riziko 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, bisfosfonáty, kód ATC: M05BA06

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Tak denné, ako aj prerušované (s predĺženým intervalom bez dávky) dlhodobé podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť denného a prerušovaného podávania (s intervalom bez dávky 9-10 týždňov) kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickom skúšaní (MF 4411), v ktorom kyselina ibandronová preukázala účinnosť proti zlomeninám.

Na zvieracích modeloch spôsobila kyselina ibandronová biochemické zmeny naznačujúce inhibíciu kostnej rezorpcie v závislosti od dávky vrátane supresie urinárnych biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných N-telopeptidov kolagénu typu I (NTX)).

Vo fáze 1 bioekvivalenčnej štúdie vykonanej u 72 žien po menopauze dostávajúcich 150 mg perorálne každých 28 dní, celkovo 4 dávky, inhibícia sérového CTX nasledujúca po prvej dávke bola pozorovaná už do 24 hodín po dávke (medián inhibície 28 %), s mediánom maximálnej inhibície (69 %) pozorovaným 6 dní neskôr. Po tretej a štvrtej dávke bol medián maximálnej inhibície 6 dní po dávke 74 % s redukciami na medián inhibície 56 % pozorovaný 28 dní po štvrtej dávke. Ak sa už ďalšia dávka nepodá, dochádza k strate supresie biochemických markerov kostnej resorpcie.

Klinická účinnosť

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

Licobondrat 150 mg raz mesačne

Hustota kostných minerálov (BMD, bone mineral density)

V dvojročnej, dvojito zaslepanej, multicentrickej štúdií (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v driekovej chrbtici nižšie ako - 2,5 SD vo východiskovom bode) sa Licobondrat 150 mg podávaný raz mesačne ukázal byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinný ako kyselina ibandronová 2,5 mg podávaná raz denne. Bolo to dokázané na základe primárnej analýzy jednoročných výsledkov, aj na základe potvrdzujúcej analýzy dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena BMD driekovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera v porovnaní s východiskovou hodnotou po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdií BM 16549.

	Údaje z jedného roku štúdie BM 16549		Údaje z dvoch rokov štúdie BM 16549	
	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=318)	Licobondrat 150 mg raz mesačne (N=320)	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=294)	Licobondrat 150 mg raz mesačne (N=291)
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]				
BMD driekovej chrbtice L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
BMD bedrovej oblasti	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD femorálneho krčku	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD trochantera	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Okrem toho sa overilo, že Licobondrat 150 mg raz mesačne je účinnejší na zvýšenie BMD driekovej chrbtice ako kyselina ibandronová 2,5 mg denne v prospektívne plánovanej analýze po jednom roku, $p = 0,002$ a po dvoch rokoch, $p < 0,001$.

Po jednom roku (primárna analýza) u 91,3 % ($p = 0,005$) pacientov, ktorí dostávali Licobondrat 150 mg raz mesačne, bola BMD driekovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondenti) v porovnaní s 84,0 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch respondenti tvorili 93,5 % ($p = 0,004$) a 86,4 % pacientov, ktorí dostávali Licobondrat 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, v uvedenom poradí.

Pre BMD bedrovej oblasti, 90,0 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali Licobondrat 150 mg raz mesačne a 76,7 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, mali po roku BMD bedrovej oblasti vyššiu alebo rovnú východiskovej hodnote. Po dvoch rokoch 93,4 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali Licobondrat 150 mg raz mesačne a 78,4 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, mali BMD bedrovej oblasti vyššiu alebo rovnú východiskovej hodnote.

Ak sa hodnotí prísnejšie kritérium, ktoré kombinuje BMD driekovej chrbtice a bedrovej oblasti, po jednom roku boli respondenti 83,9 % ($p < 0,001$) a 65,7 % pacientov, ktorí dostávali Licobondrat 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, v uvedenom poradí. Po dvoch rokoch splnilo toto kritérium 87,1 % ($p < 0,001$) a 70,5 % pacientov v ramenách so 150 mg raz mesačne a 2,5 mg denne, v uvedenom poradí.

Biochemické markery kostného obratu

Klinicky významné redukcie sérových hladín CTX sa pozorovali vo všetkých sledovaných časoch, t. j. 3., 6., 12. a 24. mesiac. Po jednom roku (primárna analýza) bol medián relatívnej zmeny oproti východiskovej hodnote - 76 % pre Licobondrat 150 mg raz mesačne a - 67 % pre kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch bol medián relatívnej zmeny - 68 % v skupine, ktorá dostávala 150 mg raz mesačne a - 62 % v skupine, ktorá dostávala 2,5 mg denne.

Po jednom roku liečby odpovedalo (definované ako zníženie o ≥ 50 % v porovnaní so vstupnou hodnotou) na liečbu 83,5 % ($p = 0,006$) pacientok užívajúcich Licobondrat 150 mg raz mesačne a 73,9 % pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú 2,5 mg raz denne. Po dvoch rokoch bola odpoveď na liečbu v skupine liečenej 150 mg mesačne u 78,7 % ($p = 0,002$) pacientok a v skupine liečenej 2,5 mg denne u 65,6 % pacientok.

Na základe výsledkov štúdie BM 16549 sa očakáva, že Licobondrat 150 mg raz mesačne bude aspoň tak účinný v prevencii zlomenín ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne.

Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne

V úvodnej trojročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdií bola kyselina ibandronová vyhodnocovaná pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a prerušovaných 20 mg dávkach slúžiacich ako výskumný režim. Kyselina ibandronová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie pôstu po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a ktoré mali BMD v drierkovej chrbtici SD od 2 do 5 pod priemerom (T-skóre) pred menopauzou najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali obvykle jednu až štyri zlomeniny stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2 928 pacientok. Pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky významné a lekárske relevantné zníženie výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Tento režim počas troch rokov trvania štúdie znížil výskyt nových rádiografických vertebrálnych fraktúr o 62 % ($p = 0,0001$). Zníženie relatívneho rizika o 61 % sa pozorovalo po 2 rokoch ($p = 0,0006$). Po 1 roku liečby sa nedosiahol žiadny štatisticky významný rozdiel ($p = 0,056$). Účinok proti zlomeninám sa udržiaval počas trvania štúdie. Nepozoroval sa žiadny náznak ubúdania účinku vplyvom času.

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

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

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

BMD - priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)
--	-------------------------	----------------------

Účinnok liečby kyselinou ibandronovou bol ďalej stanovený na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5. Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo vo veľkej zhode s tým, ktoré bolo pozorované v celkovej populácii.

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

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

V celej populácii pacientov v štúdiu MF4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak denné podávanie kyseliny ibandronovej sa zdalo byť účinné u vysoko rizikovej podskupiny (s hodnotami T-skóre BMD stehnového krčku < -3,0), kde sa zaznamenalo zníženie rizika nevertebrálnych fraktúr o 69%.

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

Nárast BMD driekovej chrbtice počas troch rokov v porovnaní s placebom bol 5,3 % a 6,5 % v porovnaní s východiskovým stavom. Nárast v bedrovej oblasti, v mieste stehnového krčku v porovnaní s východiskovým bodom bol 2,8 %, v celej bedrovej oblasti 3,4 % a 5,5 % v trochanteri. Biochemické markery kostného obratu (napríklad urinárny CTX a sérový osteokalcín) dokázali očakávaný model supresie až po hladiny pred menopauzou a dosiahli maximálnu supresiu v období 3 až 6 mesiacov.

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

Po skončení liečby sa pozoruje návrat k patologickým ukazovateľom zvýšenej kostnej resorpcie pred liečbou súvisiacim s postmenopauzálnou osteoporózou.

Histologická analýza kostných biopsií po dvoch a troch rokoch liečby žien po menopauze dokázala kosti normálnej kvality, kde nebol žiadny náznak poruchy mineralizácie.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Licobondrat 150 mg sa neskúmal v pediatrickej populácii, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti pre túto populáciu pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandronovej na kosť nesúvisia priamo s reálnymi koncentráciami v plazme, ako dokázali rôzne štúdie na zvieratách a ľuďoch.

Absorpcia

Absorpcia kyseliny ibandronovej v hornej časti gastrointestinálneho traktu je po perorálnom podaní rýchla a plazmatické koncentrácie sa pri perorálnom prijíme zvyšujú úmerne dávke až do 50 mg, s väčšími ako dávke úmernými zvýšeniami pozorovanými nad touto dávkou. Maximálne pozorované plazmatické koncentrácie sa dosiahli od 0,5 do 2 hodín (priemerne 1 hodina) pri užívaní lieku nalačno a absolútna biologická dostupnosť bola približne 0,6 %. Rozsah absorpcie je narušený, keď sa liek užíva spolu s jedlom alebo nápojmi (okrem vody). Biologická dostupnosť sa znížila asi o 90 %, keď bola kyselina ibandronová podávaná so štandardnými raňajkami v porovnaní s biologickou dostupnosťou u jedincov, ktorí liek užívali nalačno. Biologická dostupnosť sa významne nezníži, ak sa kyselina ibandronová užíva 60 minút pred prvým jedlom dňa. Biologická dostupnosť a prírastky BMD sa znížia, keď sa jedlo alebo nápoj prijme skôr ako za 60 minút po podaní kyseliny ibandronovej.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Absorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej je odstránená z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 až 50 % u žien po menopauze) a zvyšok je eliminovaný v nezmenenom stave obličkami. Neabsorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej sa vylučuje v nezmenenom stave stolicou.

Rozsah pozorovaných zrejmych polčasov je široký, zrejmy terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 - 72 hodín. Keďže vypočítané hodnoty sú z veľkej časti závislé od dĺžky štúdie, použitej dávky a citlivosti testu, skutočný terminálny polčas je pravdepodobne podstatne dlhší, rovnako ako u ostatných bisfosfonátov. Skoré plazmatické hladiny rýchlo klesajú dosahujúc 10 % maximálnych hodnôt v rozmedzí 3 hodín po intravenóznom a 8 hodín po perorálnom podaní. Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) predstavuje 50 - 60 % celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírensom sa považuje za odraz príjmu kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha nezahŕňa známe kyslé alebo bázické transportné systémy zahrnuté v exkrécii iných liečiv. Navyše, kyselina ibandronová neinhibuje hlavné ľudske pečenevé izoenzýmy P450 a neindukuje pečenevý systém cytochrómu P450 u potkanov.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Pohlavie

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

Rasa

Neexistuje žiadny dôkaz klinicky významných vnútroetnických rozdielov medzi Ažiatmi a belochmi pri dispozícii kyseliny ibandronovej. Je dostupných len málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Renálny klírens kyseliny ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek je lineárne úmerný klírnsu kreatinínu.

U pacientov s miernym alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku, čo dokazuje štúdia BM 16549, v ktorej väčšina pacientov mala mierne až stredne závažná porucha funkcie obličiek.

Jedinci so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} menší ako 30 ml/min), ktorí denne dostávali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej počas 21 dní, mali 2 až 3-krát vyššie plazmatické koncentrácie ako jedinci s normálnou funkciou obličiek a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg lieku jedincom so závažným stupňom poruchy funkcie obličiek poklesol celkový, renálny a nerenálny klírens o 67 %, 77 % a 50 %, v uvedenom poradí. Avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášateľnosti spojené so zvýšením expozície.

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa Licobondrat 150 mg neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej nebola stanovená u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze, ktoré bolo kontrolované inak ako hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u týchto pacientov nie je známa, a preto sa kyselina ibandronová nemá používať za týchto okolností.

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 nemá žiadnu významnú úlohu pri klírnsu kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a prijímaním kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

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

Pediatrická populácia (pozri časti 4.2 a 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Licobondratu 150 mg pacientmi tejto vekovej skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. prejavy renálneho poškodenia, sa pozorovali u psov len pri expozíciách považovaných za dostatočné v nadbytku maximálnej expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

Mutagenita/Karcinogenita:

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

Reprodukčná toxicita:

U potkanov a králikov, ktorí dostávali perorálne kyselinu ibandronovú, sa nedokázal jej priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod a u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na vývin potomstva F₁ pri extrapolovanej expozícii, ktorá bola najmenej 35-krát väčšia ako expozícia u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov pri perorálnej ceste podávania, účinky na fertilitu pozostávali zo zvýšených preimplantačných strát pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších.

V reprodukčných štúdiách u potkanov pri intravenózne ceste podávania, kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u samic pri dávke 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej v štúdiách o reprodukčnej toxicite u potkanov boli také, aké sa pozorujú v prípade bisfosfonátov ako skupiny. Zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (dystokia) a nárast viscerálnych odchýlok (renal pelvis ureter syndrome).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

hydroxypropylcelulóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6 000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh a obsah balenia

Licobondrat 150 mg filmom obalené tablety sa dodáva v blistroch (hliník/hliník) obsahujúcich 1 alebo 3 tablety.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek a odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Vypúšťanie liekov do prostredia sa má zminimalizovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Adamed Czech Republic s.r.o.
Thámová 137/16
186 00 Praha 8 - Karlín
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 87/0742/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. januára 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021