

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibandronic Acid Viatris 150 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronovej (ako monohydrát sodný).

Pomocná látka so známym účinkom

Obsahuje 171,78 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, filmom obalená tableta, kapsulovitého tvaru, bikonvexné tablety, s označením “G” nad “I-150” vyrazeným čiernym atramentom na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

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 užívať pokiaľ možno v rovnaký deň každý mesiac.

Ibandronic Acid Viatris sa má užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín) a 1 hodinu pred prvým jedlom alebo nápojom (iným ako voda) toho dňa (pozri časť 4.5) alebo akýmkoľvek ďalším perorálnym liekom alebo výživovým doplnkom (vrátane vápnika).

Pacientky je potrebné poučiť o tom, aby v prípade vynechania dávky, užili jednu tabletu Ibandronic Acid Viatris 150 mg ráno hneď po tom, ako si spomenú na vynechanú tabletu, pokiaľ do nasledovnej plánovanej dávky neostáva menej ako 7 dní. Pacientky sa potom majú vrátiť k užívaniu ich dávky jedenkrát mesačne podľa pôvodne stanovenej schémy.

Ak do nasledovnej plánovanej dávky ostáva menej ako 7 dní, pacientky majú s užitím tablety počkať do tejto nasledovnej dávky a potom pokračovať v užívaní jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy. Pacientky nesmú užiť dve tablety v ten istý týždeň.

Pacientky majú užívať výživové doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D, ak je ich príjem zo stravy nedostatočný (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba ďalšej liečby sa má u jednotlivých pacientok pravidelne prehodnocovať, na základe prínosov a možných rizík liečby kyselinou ibandronovou, najmä po 5 alebo viacerých rokoch užívania.

Osobitné skupiny pacientok

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

V dôsledku obmedzených klinických skúseností sa kyselina ibandronová neodporúča u pacientok s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, u ktorých je klírens kreatinínu 30 ml/min alebo vyšší, nie je potrebná úprava dávky.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší ľudia (> 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne významné použitie kyseliny ibandronovej u detí vo veku menej ako 18 rokov a Ibandronic Acid Viatris v tejto populácii nebola sledovaná (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), pacientka pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nesmie používať. V prípade obavy z možnej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- Po užití Ibandronic Acid Viatris si pacientka nemá ľahnúť približne 1 hodinu.
- Jediný nápoj, ktorý môže byť použitý s tabletou Ibandronic Acid Viatris, je voda.
- Z dôvodu možnosti vzniku orofaryngeálnych ulcerácií pacientky nemajú tablety žuvať ani cmúľať.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokalcémia.
- Abnormality pažeráka, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie pažeráka, ako sú striktúra alebo achalázia.
- Neschopnosť stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe počas aspoň 60 minút.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokalcémia

Pred začatím liečby kyselinou ibandronovou sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Takisto je potrebné účinne liečiť aj ďalšie prítomné poruchy metabolizmu kostí a minerálov. U všetkých pacientok je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolávať miestne podráždenie slizníc hornej časti gastrointestinálnej sliznice. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia primárneho ochorenia treba postupovať opatrne, keď sa kyselina ibandronová podáva pacientkam s aktívnym ochorením hornej časti gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientok dostávajúcich liečbu 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 pacientok, ktoré nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktorí naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacientky majú venovať osobitnú pozornosť pokynom o dávkovaní a majú byť schopné ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú pozorne všímať akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú ezofageálnu reakciu a pacientky majú byť poučené, aby prestali užívať Ibandronic Acid Viatris a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinie dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou alebo sa objaví, alebo zhorší pálenie záhy.

Zatiaľ čo sa v kontrolovaných klinických skúšaniach nepozorovalo zvýšené riziko, existujú hlásenia po uvedení lieku na trh o prípadoch žalúdočných a dvanástnikových vredov pri perorálnom používaní bisfosfonátov, z ktorých niektoré boli závažné a spojené s komplikáciami.

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

Osteonekróza čeľuste

U pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú na liečbu osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ - Osteonecrosis of the jaw) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientok s nezahojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientok s viacerými súbežnými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby liekom Ibandronic Acid Viatris odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika.

U pacientok s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zvážiť nasledujúce rizikové faktory:

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorbciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorbciu kosti,
- nádorové ochorenie, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie,
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku,
- nedostatočná hygiena ústnej dutiny, periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba.

Všetky pacientky sa majú v priebehu liečby liekom Ibandronic Acid Viatris nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny ústnej dutiny, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v ústnej dutine, ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Ibandronic Acid Viatris.

U pacientok, u ktorých sa vyvinie ONJ má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatológa, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Ak je to možné, dočasné prerušenie liečby liekom Ibandronic Acid Viatrix sa má zvážiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientok užívajúcich bisfosfonáty, ktoré majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Atypické zlomeniny femuru

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientok, ktoré sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylárnu časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientok 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 pacientok liečených bisfosfonátmi, ktoré utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientok s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacientku zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientky poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každú pacientku s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti (pozri časť 4.8).

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. laktovej kosti a píšťaľy. Rovnako ako pri atylických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodomálnu bolesť. Pri zlomenine laktovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa kyselina ibandronová neodporúča u pacientok s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Galaktózová intolerancia

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

Interakcia liek - jedlo

Perorálna biologická dostupnosť kyseliny ibandronovej je v prítomnosti jedla všeobecne znížená. Najmä produkty obsahujúce vápnik, vrátane mlieka a iné multivalentné katióny (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne zasahujú do absorpcie kyseliny ibandronovej, čo je v súlade so

zisteniami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto je potrebné, aby pacientky, predtým ako užijú kyselinu ibandronovú, v priebehu noci nič nejedli (najmenej 6 hodín) a po užití kyseliny ibandronovej nejedli ešte aspoň ďalšiu 1 hodinu (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

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

Výživové doplnky s obsahom vápnika, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné kationy

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné kationy (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narúšajú absorpciu kyseliny ibandronovej. Preto pacientky nemajú užívať iné perorálne lieky najmenej 6 hodín pred užitím Ibandronic Acid Viatris a aspoň jednu hodinu po užití Ibandronic Acid Viatris.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Vzhľadom k tomu, kyselina acetylsalicylová, nesteroidové antiflogistiká (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, je potrebná opatrnosť pri ich súčasnom užívaní (pozri časť 4.4).

Blokátory H₂ receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1 500 pacientok zaradených do štúdie BM 16549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, 14 % pacientok užívalo blokátory histamínových (H₂) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy po jednom roku a 18 % po dvoch rokoch. Spomedzi týchto pacientok bol výskyt nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientok liečených kyselinou ibandronovou 150 mg mesačne podobný ako u pacientok liečených kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne.

U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia a u postmenopauzálnych žien intravenózne podanie ranitidínu spôsobilo zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o približne 20 %, pravdepodobne následkom zníženej kyslosti žalúdka. Avšak vzhľadom k tomu, že tento nárast je v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej, úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú v prípade, keď sa Ibandronic Acid Viatris podáva s H₂-antagonistami alebo inými liečivami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ibandronic Acid Viatris je určený iba ženám po menopauze a nesmú ho užívať ženy vo fertilnom veku. Nie sú dostupné dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie vykonané na potkanoch preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Ibandronic Acid Viatris sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

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

Ibandronic Acid Viatris sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že kyselina ibandronová 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, gastrointestinálne podráždenie a očné zápaly (pozri odsek „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ a časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený úplný zoznam známych nežiaducich reakcií. Bezpečnosť perorálnej liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne bola hodnotená u 1 251 pacientok v 4 placebom kontrolovaných klinických skúšaniach; veľká väčšina pacientok bola zo základného trojročného fraktúrového skúšania (MF 4411).

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

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré užívali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne v štúdiách fázy III BM 16549 a MF 4411 a zo skúseností po uvedení na trh.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		zhoršenie astmy	reakcia z precitlivenosti	anafylaktická reakcia/šok* †	

Poruchy metabolizmu a výživy		hypokalcémia			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty			
Poruchy očí			zápal oka*†		
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea	ezofagitída vrátane ezofageálnych vredov alebo striktúr a dysfágie, vracanie, plynatosť	duodenitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka		angioedém, edém tváre, urtikária	Stevensov_Johnso-nov syndróm†, multiformný erytém†, bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia, bolesť svalov, svalové kŕče, svalová stuhnutosť	bolesť chrbta	atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste*†, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)	atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	chrípke podobné ochorenie*	únava			

* ďalšie informácie pozri nižšie

† zistené po uvedení na trh

Popis vybraných nežiaducich reakciíGastrointestinálne nežiaduce reakcie

Do štúdie zameranej na liečbu podávanú raz mesačne boli zahrnuté pacientky s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, vrátane pacientok s peptickým vredom bez nedávneho krvácania alebo hospitalizácie a pacientok s dyspepsiou alebo refluxom, ktoré boli regulované liekmi. U týchto pacientok 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.

Chrípke podobné ochorenie

Chrípke podobné ochorenie zahŕňa udalosti hlásené ako reakcie alebo symptómy akútnej fázy, ako myalgia, artralgia, horúčka, triaška, únava, nauzea, strata chuti do jedla alebo bolesť kostí.

Osteonekróza čeľuste

Prípady osteonekrózy čeľuste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápal oka

Prípady zápalu oka, ako sú uveitída, episkleritída a skleritída, boli hlásené pri kyseline ibandronovej. V niektorých prípadoch tieto udalosti neustúpili, pokiaľ sa neprerušila liečba kyselinou ibandronovou.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylactickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientok liečených podávaním intravenózne kyseliny ibandronovej.

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

K dispozícii nie sú žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania kyselinou ibandronovou.

Avšak na základe poznatkov tejto triedy zlúčenín, perorálne predávkovanie môže mať za následok nežiaduce účinky v hornej časti gastrointestinálneho traktu (napríklad žalúdočná nevoľnosť, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalcémiu. Na naviazanie Ibandronic Acid Viatrix sa má podať mlieko alebo antacidá a akékoľvek nežiaduce účinky sa majú liečiť symptomaticky. Vzhľadom na riziko podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať vracanie a pacientka má zostať v úplne vzpriamenej polohe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Kyselina ibandronová je vysoko účinný bisfosfonát patriaci k skupine bisfosfonátov obsahujúcich dusík, ktoré pôsobia selektívne na kostné tkanivo a špecificky inhibujú aktivitu osteoklastov bez priameho vplyvu na tvorbu kostí. Neinterferuje so zhľukovaním 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 resorpcie. 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 inhibítor aktivity osteoklastov. U rastúcich potkanov nebol žiadny náznak poruchy mineralizácie kostí ani pri dávkach vyšších ako 5 000-násobok dávky potrebnej na liečbu osteoporózy.

Každodenné, 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 každodenného a prerušovaného podávania s intervalom bez dávky 9-10 týždňov kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej kyselina ibandronová preukázala účinnosť v prevencii zlomenín.

Na zvieracích modeloch spôsobila kyselina ibandronová biochemické zmeny naznačujúce inhibíciu kostnej resorpcie v závislosti od dávky, vrátane supresie urinárnych biochemických markerov degradácie kostného kolagénu [napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných telopeptidov N 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 po prvej dávke bola pozorovaná už 24 hodín po podaní dávky (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, značný úbytok kostnej hmoty a nízky index telesnej hmotnosti sa majú brať do úvahy, aby sa zistilo, či má žena zvýšené riziko osteoporotických fraktúr.

Ibandronová kyselina 150 mg raz mesačne

Hustota kostných minerálov (BMD)

V dvojročnej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v drienkovej chrbtici nižšie ako -2,5 SD vo východiskovom bode) sa kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne ukázala byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinná ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne. Preukázalo sa to na základe primárnej analýzy jednoročných výsledkov, ako aj na základe potvrdzujúcej analýzy dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena BMD drienkovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera v porovnaní s východiskovou hodnotou po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v skúšaní BM 16549.				
	Jednoróčné údaje zo skúšania BM 16549		Dvojročné údaje zo skúšania BM 16549	
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % CI]	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=318)	Kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne (N=320)	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=294)	Kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne (N=291)
BMD drienkovej 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 potvrdilo, že kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne je účinnejšia na zvýšenie BMD drierkovej chrbtice ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz 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 % ($p = 0,005$) pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne, bola BMD drierkovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondenti) v porovnaní s 84,0 % pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg raz denne. Po dvoch rokoch respondentky tvorili 93,5 % ($p = 0,004$) a 86,4 % pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, v uvedenom poradí.

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

Ak sa hodnotí prísnejšie kritérium, ktoré kombinuje BMD drierkovej chrbtice a bedrovej oblasti, po jednom roku toto kritérium splnilo 83,9 % ($p < 0,001$) a 65,7 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. 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 kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne a -67 % pre kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch bol medián relatívnej zmeny -68 % a -62 % v skupine, ktorá dostávala 150 mg raz mesačne alebo 2,5 mg denne, v uvedenom poradí.

Po jednom roku liečby odpovedalo na liečbu 83,5 % ($p = 0,006$) pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne a 73,9 % pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú 2,5 mg raz denne (odpoveď na liečbu definovaná ako zníženie ≥ 50 % v porovnaní so vstupnou hodnotou). 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, v uvedenom poradí.

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

Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne

V úvodnom trojročnom randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní zameranom na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tomto skúšaní 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). Do skúšania boli zaradené ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v drierkovej chrbtici s SD od 2 do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali 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 2,5 mg kyseliny ibandronovej sa prejavilo štatisticky významné zníženie výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Tento režim počas troch rokov trvania

skúšania 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 v prevencii zlomenín sa udržiaval počas trvania skúšania. 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 trojročného skúšania MF 4411 (% , 95 % CI) zameraného 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 driekovej chrbtice v 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Účinok liečby kyselinou ibandronovou 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 v takmer úplnej zhode s tým, ktoré bolo pozorované v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročného skúšania MF 4411 (% , 95 % IS) zameraného 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 celkovej populácii pacientok v skúšaní MF 441 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní ibandronátu sa dokázala účinnosť 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 stehenného krčku v porovnaní s východiskovým bodom bol 2,8 %, v celej bedrovej oblasti 3,4 % a 5,5 % v trochanteri. Biochemické markery kostného metabolizmu (napríklad urinárny CTX a sérový osteokalcín) dokázali očakávanú supresiu až po hladiny pred menopauzou a maximálna supresia bola dosiahnutá v období 3 až 6 mesiacov.

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

Po ukončení liečby sa pozoruje návrat k patologickým ukazovateľom zvýšenej kostnej resorpcie spred liečby 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)

Kyselina ibandronová nebola študovaná u detí a dospievajúcich, z toho dôvodu nie sú dostupné žiadne údaje pre túto skupinu pacientok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandronovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi 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 príjme 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 po 1 hodine) 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 pacientok, ktoré 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 požíje skôr ako za 60 minút po podaní kyseliny ibandronovej.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zrejmy terminálny distribučný objem najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteíny v ľudskej plazme je približne 85 % až 87 % (stanovená *in vitro* pri terapeutických koncentráciách), 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 % absorpcie u žien po menopauze) a zvyšok je eliminovaný v nezmenenom stave obličkami. Neabsorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej sa vylučuje v nezmenenom stave stolicou.

Rozsah pozorovaných zrejmých polčasov je široký, zrejmý 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 po 3 hodinách po intravenóznom podaní alebo po 8 hodinách 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 eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém 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 inter-etnických rozdielov medzi Aziatmi a belochmi vo vylučovaní kyseliny ibandronovej. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientkach s africkým pôvodom.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Renálny klírens kyseliny ibandronovej u pacientok s rôznymi stupňami renálnej insuficiencie je lineárne úmerný klírensu kreatinínu.

U pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CL_{cr} rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku, čo dokazuje štúdia BM 16549, v ktorej väčšina pacientok má mierne až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek.

Pacientky so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} menší ako 30 ml/min), ktoré denne dostávali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej počas 21 dní, mali 2 až 3-krát vyššie plazmatické koncentrácie ako pacientky s normálnou funkciou obličiek a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg lieku pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek poklesol celkový klírens o 67 %, renálny klírens o 77 % a nerenálny klírens o 50 %, avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášanlivosti spojené so zvýšením expozície. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa kyselina ibandronová neodporúča u pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej nebola stanovená u pacientok s renálnym ochorením v konečnej fáze, ktoré bolo kontrolované inak ako hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u týchto pacientok nie je známa, a preto sa kyselina ibandronová nemá používať za týchto okolností.

Pacientky s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientok s poruchou funkcie pečene. Pečeň nemá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale odstraňuje sa renálnou exkréciou a absorpciou kosťami. Preto u pacientok s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo sledovaných 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 časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní kyseliny ibandronovej v tejto vekovej skupine.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. príznaky renálneho poškodenia, sa pozorovali u psov iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Mutagenicita/karcinogenicita:

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nepreukázali 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 perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej v štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa zvyčajne pozorujú v prípade triedy bisfosfonátov. Zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (dystokia) a nárast viscerálnych odchýlok (syndróm renálnej panvičky a močovodu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
povidón
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:

hydroxypropylcelulóza
makrogol 3350
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

Atrament použitý na potlač:

šelaková glazúra – 45 %
čierny oxid železitý
propylénglykol

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 obalu a obsah balenia

OPA-Al-PVC/Al blistre

Veľkosti balenia po 1, 3, 6 a 12 filmom obalených 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. Uvoľňovanie liekov v životnom prostredí má byť obmedzené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0603/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025