

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Osagrand 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 269 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou približne 14,10 × 7,00 mm.

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 prednostne užiť v rovnaký deň každý mesiac.

Osagrand sa má užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) 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).

V prípade vynechania dávky majú byť pacienti poučení, aby užili jenu tabletu Osagrandu 150 mg hneď ráno po tom, ako si to uvedomia, pokiaľ neostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní. Pacienti sa majú potom vrátiť k užívaniu ich dávky jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy.

Ak ostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní, pacienti majú počkať s užitím tablety 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 4.5).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi nebola stanovená. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík Osagrandu, a to najmä po 5 alebo viac rokoch užívania.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa kyselina ibandronová neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 4.4 a 5.2).

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

Porucha 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

Neexistuje relevantné používanie kyseliny ibandronovej u detí mladších ako 18 rokov a kyselina ibandronová sa neštudovala u tejto populácie (pozri časť 5.1. a 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. Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. Pokiaľ existuje obava z potenciálne vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda), odporúča sa požívať balenú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- Pacienti si nemajú ľahnúť 1 hodinu po užití lieku Osagrand.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa má užívať s liekom Osagrand.
- Pacienti nemajú tablety žuť alebo cmúľať, pretože je možné riziko orofaryngeálnej ulcerácie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na účinnú látku 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 kyselinou ibandronovou sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Účinne treba liečiť aj ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov. Všetci pacienti musia mať primerane doplnený vápnik a vitamín 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 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 účinky 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 účinkov 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 byť schopní 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 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, jestvujú 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 nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, je potrebná opatrnosť pri ich súbežnom užívaní.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, ktorí dostávali Osagrand v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientov s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientov s viacerými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Osagrandom odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

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

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

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby Osagrandom nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej, 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 Osagrandu.

U pacientov, 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. Dočasné prerušenie liečby Osagrandom sa má zvážiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, 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 používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

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 suprakondylárnu 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

kost'. Bolo tiež hlásené 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 (pozri časť 4.8).

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. lakťovej kosti a píšťaľy. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine lakťovej 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 pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie medzi liekom a jedlom

Perorálna biologická dostupnosť kyseliny ibandronovej je vo všeobecnosti znížená v prítomnosti jedla. Najmä produkty obsahujúce vápnik, vrátane mlieka a iné multivalentné kationy (ako je hliník, horčík, železo) pravdepodobne narušajú absorpciu kyseliny ibandronovej, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto pacienti, predtým ako užijú kyselinu ibandronovú, nemajú nič jesť (najmenej 6 hodín) a po užití kyseliny ibandronovej 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 izoenzymy P450 u ľudí a dokázalo sa, že neovplyvňuje 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 kationy

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné kationy (ako je hliník, horčík, železo) pravdepodobne narušajú absorpciu kyseliny ibandronovej. Preto pacienti nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred požitím kyseliny ibandronovej a aspoň jednu hodinu po požití kyseliny ibandronovej.

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 alebo inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1 500 pacientiek zaradených do štúdie BM 16549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, 14 % a 18 % pacientiek užívalo blokátory histamínových (H2) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy počas jedného a dvoch rokov. Spomedzi týchto pacientiek bol výskyt nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu podobný u pacientiek liečených kyselinou ibandronovou 150 mg mesačne a kyselinou ibandronovou 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 kyselina ibandronová s H₂-antagonistami alebo inými aktívnymi látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Osagrand 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. Kyselina ibandronová sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie vykonané u laktujúcich samíc potkanov dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Kyselina ibandronová sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa účinkov kyseliny ibandronovej u ľudí.

V reprodukčných štúdiách u potkanov, ktorým sa kyselina ibandronová podávala perorálne, bola znížená plodnosť. V štúdiách u potkanov, ktorým sa podávala intravenózne, kyselina ibandronová znížila plodnosť 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 účinkov sa predpokladá, že kyselina ibandronová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, gastrointestinálne podráždenie, očný zápal (pozri odsek „Popis 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 prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 je uvedený kompletný zoznam známych nežiaducich reakcií.

Bezpečnosť perorálnej liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách, z ktorých veľká väčšina sa zúčastnila pilotnej trojročnej štúdie zameranej na fraktúry (MF 4411).

V dvojročnej štúdii u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16549) celková bezpečnosť kyseliny ibandronovej 150 mg raz mesačne a kyseliny ibandronovej 2,5 mg raz denne bola podobná. Celkový pomer pacientiek, u ktorých sa objavili nežiaduce reakcie, bol 22,7 % a 25,0 % u kyseliny ibandronovej 150 mg raz mesačne po jednom a dvoch rokoch. Väčšina prípadov neviedla k ukončeniu liečby.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa MedDRA tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie: 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 ($< 1/10\,000$) a neznáme (nie je možné 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 vo fáze III štúdií BM 16549 a MF 4411 a po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Exacerbácia astmy
	Zriedkavé	Reakcia z precitlivenosti
	Veľmi zriedkavé	Anafylaktická reakcia/šok*†
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hypokalcémia†
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závrat
Poruchy oka	Zriedkavé	Zápal oka*†
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Ezofagitída, gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea
	Menej časté	Ezofagitída vrátane ezofageálnych vredov alebo striktúr a dysfágia, vracanie, plynatosť
	Zriedkavé	Duodenitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Angioedém, edém tváre, urtikária
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm†, multiformný erytém†, bulózna dermatitída†
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť, svalové kŕče, svalová stuhnutosť
	Menej časté	Bolesť chrbta
	Zriedkavé	Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†
	Veľmi zriedkavé	Osteonekróza čeluste*†, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) †
	Neznáme	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Chrípke podobné ochorenie*
	Menej časté	Únava

*Pozri ďalšie informácie nižšie.

†Identifikované na základe postmarketingovej praxe.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie v gastrointestinálnom trakte

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 účinkov 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 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

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 smrteľných udalostí, boli hlásené u pacientov liečených intravenóznym podávaním 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

Nie je dostupná žiadna špecifická informácia 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 narušené trávenie, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalcémiu. Na naviazanie kyseliny ibandronovej sa môže podať mlieko alebo antacidá a všetky nežiaduce účinky sa môžu liečiť symptomaticky. Pre riziko podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať zvracanie a pacient 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 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 rezorpcia, 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 náznak 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) 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 klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej kyselina ibandronová preukázala účinnosť v prevencii zlomenín.

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 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 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 a bezpečnosť

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.

Kyselina ibandronová 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. 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 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 štúdii BM 16549.

	Jednoróčné údaje zo štúdie BM 16549		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16549	
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]	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 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 kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne je účinnejšia na zvýšenie BMD driekovej chrbtice ako kyselina ibandronová 2,5 mg 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 kyselinu ibandronovú 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 kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne.

Stanovením BMD bedrovej oblasti, 90,0 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 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 kyselinu ibandronovú 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 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.

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.

Po jednom roku liečby odpovedalo na liečbu 83,5 % ($p = 0,006$) pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne a u 73,9 % pacientiek užívajúcich kyselinu ibandronovú 2,5 mg raz denne (definovaná ako zníženie o ≥ 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 % pacientiek.

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 úvodnej trojročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii 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 štúdii 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 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 pacientiek.

Pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky významné 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 v prevencii zlomenín 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)

Účinok liečby kyselinou ibandronovou bol ďalej hodnotený na základe analýzy podskupiny pacientiek, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD drierkovej chrbtice nižšie ako -2,5. Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo s tým v úplnej zhode a bolo pozorované v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (% , 95 % IS) zameranej na fraktúry u pacientiek, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD drierkovej 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 MF 4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 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 placebo 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 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 %-ná redukcia biochemických markerov kostnej rezorpcie 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 rezorpcie 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 5.2)

Kyselina ibandronová nebola skúmaná u pediatrickej populácii, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

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 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 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 pacientov, 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 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 lieku), a preto existuje len malý potenciál interakcie s inými liekmi v dôsledku vytiesnenia.

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 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 po 3 a 8 hodinách po intravenóznom alebo 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.

Sekrečná dráha nezahŕňa známe kyslé alebo bázické transportné systémy, ktoré sa podieľajú na vylučovaní iných účinných látok. Navyše, kyselina ibandronová neinhibuje hlavné ľudské pečeňové P450 izoenzy a neindukuje pečeňový 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 etnických rozdielov medzi Ažiatmi a belochmi o vylučovaní kyseliny ibandronovej. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s miernou 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 má miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek.

Pacienti 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 pacienti s normálnou funkciou obličiek a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg lieku pacientom so závažným stupňom zlyhania obličiek poklesol celkový, renálny a nerenálny klírens o 67 %, 77 % a 50 %. Avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášanlivosti spojené so zvýšením expozície. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa kyselina ibandronová neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a 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 by sa kyselina ibandronová nemala používať za týchto okolností.

Porucha 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 klírense kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná 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 kyseliny ibandronovej v tejto vekovej skupine.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. príznaky 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, ktorým sa kyselina ibandronová podávala perorálne, účinnosť na plodnosť pozostávala zo zvýšenej predimplantačnej straty pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších. V reprodukčných štúdiách u potkanov, ktorým sa kyselina ibandronová podávala intravenózne, kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila plodnosť u samcov pri dávkach 1 mg/kg/deň a u samičiek pri dávkach 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej v štúdiách o reprodukčnej toxicite u potkanov boli také aké sa zvyčajne pozorujú v prípade bisfosfonátov. 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

ludipress (laktóza, povidón (K 30), krospovidón (typ A))
stearát horečnatý

Obal

opadry® II 85F18422 biela:
makrogol 3350
oxid titaničitý
mastenec
polyvinylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 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 alebo PVC/PVDC/Al blistre, papierová skladacia škatuľka.
Veľkosť balenia: 1, 3 alebo 6 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Zentiva, k. s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0666/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 2011
Dátum posledného predĺženia: 20. júna 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024