

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronovej (vo forme monohydrátu ibandronátu sodného).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,57 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Biele okrúhle bikonvexné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien v období po menopauze so zvýšeným rizikom vzniku zlomenín (pozri časť 5.1).

Preukázalo sa zníženie rizika vzniku zlomenín chrbtice, účinnosť pri zlomeninách krčka stehennej kosti nebola preukázaná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Odporúčaná dávka je jedna 150 mg filmom obalená tableta jedenkrát mesačne. Je vhodnejšie, ak sa tableta užíva každý mesiac v rovnaký deň.

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg sa má užívať nalačno po nočnom spánku (minimálne 6 hodín) a 1 hodinu pred prvým denným jedlom alebo nápojom (iným ako voda) (pozri časť 4.5) alebo akýmkoľvek iným perorálnym liekom alebo doplnkom (vrátane vápnika).

V prípade vynechania dávky majú byť pacienti poučení, aby užili jednu tabletu Kyseliny ibandronovej Sandoz 150 mg ráno po tom, ako si spomenuli na tabletu, pokiaľ neostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní. Pacienti sa majú potom vrátiť späť k užívaniu svojej dávky jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy.

Pokiaľ ostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní, pacienti majú počkať do ďalšej dávky a potom pokračovať v užívaní jednej tablety mesačne ako bolo pôvodne naplánované.

Pacienti nesmú užiť dve tablety počas toho istého týždňa.

Pacienti majú užívať doplnok vápnika a/alebo vitamínu D v prípade, že dietetický prísun je neadekvátny (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosu a možných rizík Kyseliny ibandronovej Sandoz, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Kyselina ibandronová sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min z dôvodu obmedzenej klinickej skúsenosti (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Pre pacientov s mierne až stredne závažným poškodením obličiek, pri ktorom je klírens kreatinínu rovný alebo vyšší ako 30 ml/min nie je nevyhnutná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nevyžaduje sa úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší ľudia (>65 rokov)

Nevyžaduje sa úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje opodstatnené používanie Kyseliny ibandronovej Sandoz 150 mg u detí do 18 rokov, kyselina ibandronová nebola študovaná u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania:

Na perorálne použitie.

- Tablety sa prehltávajú celé s pohárom čistej vody (180 až 240 ml) pacient pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. V prípade obavy z možnej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- 1 hodinu po užití Kyseliny ibandronovej Sandoz 150 mg si pacienti nesmú ľahnúť.
- Jediným nápojom, ktorý sa má spolu s Kyselinou ibandronovou Sandoz 150 mg užiť je voda.
- Pacienti nesmú tabletu žuvať alebo cmúľať z dôvodu možného vzniku vredov v oblasti orofaryngu.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokalcémia

Pred začatím liečby Kyselinou ibandronovou Sandoz 150 mg sa musí upraviť existujúca hypokalcémia. Rovnako sa tiež musia účinne liečiť ostatné poruchy metabolizmu kostí a minerálov. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu spôsobovať miestne podráždenie sliznice v hornej časti gastrointestinálneho traktu. Kvôli týmto prípadným dráždivým účinkom a možnosti zhoršenia základného ochorenia sa má venovať pozornosť v prípade, kedy sa Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg podáva pacientom s aktívnymi problémami v hornej časti gastrointestinálneho traktu (napr. diagnostikovaný Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

Nežiaduce reakcie ako napr. zápal pažeráka, vredy a erózie pažeráka, v niektorých prípadoch závažné a vyžadujúce si hospitalizáciu, zriedkavo s krvácaním alebo sprevádzané striktúrou alebo prederavením pažeráka boli pozorované u pacientov, ktorí dostávali liečbu perorálnymi bisfosfonátmi. Zdá sa, že riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov na pažerák je vyššie u pacientov, ktorí nedodržiavajú pokyny pre dávkovanie a/alebo ktorí pokračujú v užívaní perorálnych bisfosfonátov po tom, ako sa u nich objavia príznaky nasvedčujúce podráždeniu pažeráka. Pacienti majú venovať osobitnú pozornosť pokynom pre dávkovanie a majú ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári majú počas liečby pozorne sledovať znaky a príznaky, ktoré nasvedčujú možnej ezofageálnej reakcii a pacienti majú byť poučení, aby vysadili Kyselinu ibandronovú Sandoz 150 mg a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objaví dysfágia, odynofágia, retrosternálna bolesť alebo novo vzniknuté alebo zhoršené pálenie záhy.

Existujú postmarketingové hlásenia o výskyte vredov žalúdka a dvanástnika pri užívaní perorálnych bisfosfonátov, niektoré závažné a s komplikáciami, zatiaľ čo v kontrolovaných klinických štúdiách sa zvýšené riziko nepozorovalo.

Keďže nesteroidné protizápalové lieky a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, pozornosť sa má venovať súbežnému podávaniu.

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 príznaky vrátane chronických ušných infekcií.

Osteonekróza čeľuste

U pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 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 pacientok s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientok s viacerými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Kyselinou ibandronovou Sandoz odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientok 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, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej, periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba

Všetky pacientky sa majú v priebehu liečby Kyselinou ibandronovou Sandoz 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 zákroky vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Kyseliny ibandronovej Sandoz.

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. Dočasné prerušenie liečby Kyselinou ibandronovou Sandoz sa má zvážiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

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

U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

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

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. lakt'ovej 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 lakt'ovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obmedzenej klinickej skúsenosti sa kyselina ibandronová neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg obsahuje laktózu a sodík.

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcia liek – jedlo

Biologická dostupnosť kyseliny ibandronovej po perorálnom podaní je zvyčajne znížená prítomnosťou potravy. S absorpciou kyseliny ibandronovej pravdepodobne interferujú najmä prípravky s obsahom vápnika, vrátane mlieka a iných polyvalentných katiónov (ako napr. hliník, magnézium, železo), čo sa zhoduje so zisteniami pri štúdiách na zvieratách. Preto počas noci pred užitím kyseliny ibandronovej nesmú pacienti jesť (minimálne 6 hodín) a 1 hodinu po užití kyseliny ibandronovej (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

Interakcie na úrovni metabolizmu sa nepovažujú za pravdepodobné, keďže kyselina ibandronová u ľudí nespôsobuje inhibíciu hlavných pečenejších izoenzymov P450 a preukázalo sa, že u potkanov neindukuje systém pečenejšého cytochrómu P450 (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nedochádza k jej 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 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 NSAIDs

Keďže kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, má sa venovať pozornosť súbežnému podávaniu (pozri časť 4.4).

Blokátory H₂ receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1500 pacientiek zaradených do štúdie BM 16 549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, užívalo 14 % pacientiek po jednom roku a 18 % pacientiek po dvoch rokoch blokátory histamínových (H₂) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy. Spomedzi týchto pacientiek bol výskyt nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu podobný u pacientiek liečených 150 mg kyseliny ibandronovej mesačne a 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne.

U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia a žien po menopauze zapríčinilo intravenózne podanie ranitidínu zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o približne 20 %, pravdepodobne ako dôsledok zníženej kyslosti v žalúdku. Keďže je však toto zvýšenie v rámci fyziologickej premenlivosti biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej, nepovažuje sa úprava dávky za nevyhnutnú, ak sa Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg podáva s H₂-antagonistami alebo inými liečivami, ktoré zvyšujú pH v žalúdku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg je určená len pre použitie u žien po menopauze a nesmie byť užívaná ženami vo fertilnom veku. Neexistujú dostatočné údaje o používaní kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg sa nesmie užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová u ľudí vylučuje do mlieka. Štúdie na potkanoch počas laktácie preukázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní.

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg sa nesmie užívať počas laktácie.

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 účinky sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, gastrointestinálne podráždenie a očné zápal (pozri odstavec „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ a časť 4.4). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú 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 kompletný zoznam známych nežiaducich reakcií na liek. Bezpečnosť perorálnej liečby s 2,5 mg kyseliny ibandrónovej denne bola hodnotená u 1 251 pacientiek liečených v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách; s prevažnou väčšinou pacientiek, ktoré sa zúčastnili pívotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V dvojročnej štúdii žien s osteoporózou v období po menopauze (BM 16 459) bola celková bezpečnosť 150 mg kyseliny ibandrónovej jedenkrát mesačne a 2,5 mg kyseliny ibandrónovej denne podobná. Celkový podiel pacientiek, u ktorých sa objavili nežiaduce reakcie pri 150 mg kyseliny ibandrónovej jedenkrát mesačne, bol po jednom roku 22,7 % a 25,0 % po dvoch rokoch. Väčšina prípadov neviedla k prerušeniu 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 (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie objavujúce sa u žien v období po menopauze, ktoré užívajú kyselinu ibandrónovú 150 mg jedenkrát mesačne alebo 2,5 mg kyseliny ibandrónovej denne počas fázy III štúdie BM16 549 a MF4411 a po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		Exacerbácia astmy	Reakcia z precitlivenosti	Anafylaktická reakcia/šok*†	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokalciémia†			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat			
Poruchy oka			Zápal oka*†		
Poruchy gastrointestinálneho traktu *	Ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea	Ezofagitída vrátane ezofagálnych 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, 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	Ochorenie podobné chrípke *	Únava			

*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené na základe postmarketingovej praxe.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 liečeným 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 reakcie akútnej fázy alebo príznaky, ktoré zahŕňajú myalgiu, artralgiiu, horúčku, triašku, únavu, nauzeu, stratu 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 postmenopauzálnou osteoporózou 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 fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov 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

Nie je dostupná žiadna informácia o liečbe predávkovania kyselinou ibandronovou.

Avšak na základe poznatkov o tejto triede zlúčenín, predávkovanie pri perorálnom užití môže mať za následok nežiaduce reakcie v hornej časti gastrointestinálneho traktu (ako napr. žalúdočná nevoľnosť, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalcémiu. Pre naviazanie kyseliny ibandronovej sa môže podať mlieko alebo antacidá a akékoľvek nežiaduce reakcie sa môžu liečiť symptomaticky. Pre riziko podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať vracanie a pacient má zostať v úplne vzpriamenej polohe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky 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 zvýšeného kostného zvratu u žien po menopauze smerom k úrovni pred menopauzou.

Farmakodynamické účinky

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

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

Každodenné aj intermitentné (s predĺženými intervalmi bez dávky) dlhodobé podávanie lieku potkanom, psom a opiciam bolo spojené s tvorbou novej kosti s fyziologickými vlastnosťami, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť každodenného aj intermitentného podávania (s 9 až 10-týždňovými intervalmi bez dávky) kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej sa preukázala účinnosť kyseliny ibandronovej v prevencii fraktúr.

Na zvieracích modeloch kyselina ibandronová spôsobila biochemické zmeny, ktoré poukazujú na inhibíciu kostnej resorpcie v závislosti od dávky, vrátane supresie biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných N-telopeptidov kolagénneho typu I (NTX)) v moči.

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 redukciou 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 vzniku fraktúr v dôsledku osteoporózy.

150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačneHustota kostných minerálov (BMD)

V dvojročnej, dvojito zaslepanej, multicentrickej štúdii (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v drierkovej chrbtici nižšie ako – 2,5 SD vo východiskovom bode) sa 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne ukázalo byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinných ako 2,5 mg kyseliny ibandronovej raz denne. Bolo to dokázané na základe primárnej analýzy jednorokných výsledkov, aj na základe potvrdzujúcej analýzy dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena BMD drierkovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera v porovnaní s východiskovou hodnotou po jednoroknej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdii BM 16 549.

	Jednorokné údaje zo štúdie BM 16549		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16549	
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]	2,5 mg kyseliny ibandronovej raz denne (N=318)	150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne (N=320)	2,5 mg kyseliny ibandronovej raz denne (N=294)	150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne (N=291)
BMD drierkovej 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 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne je účinnejších na zvýšenie BMD drierkovej chrbtice ako 2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne, bola BMD drierkovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondenti) v porovnaní s 84,0 % pacientov, ktorí dostávali 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne. Po dvoch rokoch respondenti tvorili 93,5 % ($p = 0,004$) a 86,4 % pacientov, ktorí dostávali 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne alebo 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne.

Stanovením BMD bedrovej oblasti, 90,0 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne a 76,7 % pacientov, ktorí dostávali 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne, mali po roku BMD bedrovej oblasti vyššiu alebo rovnú východiskovej hodnote. Po dvoch rokoch 93,4 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne a 78,4 % pacientov, ktorí dostávali 2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne alebo 2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 hladín CTX v sére 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 150 mg kyseliny ibandronovej 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 % ($p = 0,006$) pacientiek užívajúcich 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne a u 73,9 % pacientiek užívajúcich 2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 % ($p = 0,002$) pacientiek a v skupine liečenej 2,5 mg denne u 65,6 % pacientiek.

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

2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 drienkovej 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)	2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 drienkovej 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)

Účinnosť liečby kyselinou ibandronovou bol ďalej stanovený na základe analýzy podskupiny pacientiek, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej 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 pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako $-2,5$

	Placebo (N = 587)	2,5 mg kyseliny ibandronovej 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 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 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 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 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 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 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 sa preukázalo v rôznych štúdiách u zvierat aj u ľudí.

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 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 klírnsom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírnsom 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 etnických rozdielov medzi Aziatmi a belochmi vo vylučovaní kyseliny ibandronovej. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (CLcr rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku, čo dokazuje štúdia BM 16549, v ktorej väčšina pacientov má mierne až stredne závažné poškodenie obličiek.

Pacienti so závažným poškodením obličiek (CLcr 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 poškodenia 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 závažným poškodením 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 by sa kyselina ibandronová nemala 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 poškodením 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 poškodením 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 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 časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní kyseliny ibandronovej pacientmi tejto vekovej skupiny.

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 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 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 tablety:

povidón
mikrokryštalická celulóza
predželatínovaný kukuričný škrob
krospovidón
bezvodý koloidný oxid kremičitý

glyceroldibehenát

Obal tablety:

hypromelóza
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000

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

Kyselina ibandronová Sandoz 150 mg filmom obalené tablety sa dodáva v (PA/Al/PVC/Al) fóliových blistroch (Al/Al blister) obsahujúcich 1, 3 alebo 6 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 87/0548/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. február 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025