

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibandronic acid STADA
150 mg, filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 162,77 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až sivobiele, bikonvexné filmom obalené tablety, podlhovastého tvaru 14 mm dlhé a označené „I9BE“ na jednej strane a „150“ na druhej strane.

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 pri fraktúrach femorálneho krčka nebola stanovená.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

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

Kyselina ibandrónová sa má užívať ráno nalačno (najmenej po 6 hodinovom pôste) a 1 hodinu pred prvým jedlom alebo nápojom (okrem vody) toho dňa (pozri časť 4.5) alebo akýmkoľvek ďalšími perorálnymi liekmi alebo výživovými doplnkami (vrátane vápnika).

V prípade vynechania dávky sa majú pacienti poučiť o tom, aby zabudnutú 150 mg tabletu užili ihneď 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 raz 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 časť 4.5).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík Ibandronic acid STADA, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením 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 použitie kyseliny ibandronovej u detí do 18 rokov a kyselina ibandronová nebola študovaná v tejto populácii (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania:

Na perorálne použitie.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť pohárom vody (180 až 240 ml), pacient pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. 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.
- Pacienti si nemajú ľahnúť 1 hodinu po užití kyseliny ibandronovej.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa môže užívať s kyselinou ibandronovou.
- Pacienti nemajú tablety žuť alebo cmúľať, pretože je možné riziko orofaryngeálnej ulcerácie.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- hypokalciémia
- 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

Hypokalciémia

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

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolať miestne podráždenie slizníc hornej časti 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 hornej časti gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientov 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 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 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 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 pacientov s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

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

U pacientov s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zväziť nasledovné 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, inhibitory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej , periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy,
- anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zuba.

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby kyselinou ibandronovou 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 kyseliny ibandronovej.

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 kyselinou ibandronovou sa má zväziť 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 zväziť 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 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.

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

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 sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcia liek - jedlo

Perorálna biologická dostupnosť kyseliny ibandronovej je vo všeobecnosti znížená v prítomnosti jedla. Obzvlášť produkty obsahujúce vápnik vrátane mlieka a iné multivalentné katióny (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narúšajú absorpciu kyseliny ibandronovej, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto by pacienti, skôr ako užijú kyselinu ibandronovú, nemali 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, keďže kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzymy pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

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 NSAID.

Keďže kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, treba dbať na zvýšenú opatrnosť počas súčasného podávania (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 ibandrónovej, 14 % a 18 % pacientok užívalo blokátory histamínových (H₂) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy počas jedného a dvoch rokov. Spomedzi týchto pacientok bol výskyt nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu podobný u pacientok liečených kyselinou ibandrónovou 150 mg raz mesačne a kyselinou ibandrónovou 2,5 mg raz denne.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kyselina ibandrónová je určená len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju užívať ženy v reprodukčnom veku.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandrónovej u gravidných žien. Štúdie vykonané na potkanoch dokázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Kyselina ibandrónová sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

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

Kyselina ibandrónová sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že kyselina ibandrónová 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, zápal oka (pozri odsek "Opis 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 úplný zoznam známych nežiaducich reakcií.

Bezpečnosť perorálnej liečby kyselinou ibandrónovou 2,5 mg denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov v 4 klinických štúdiách s použitím placebo ako kontroly, z ktorých veľká väčšina sa zúčastnila pilotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V dvojročnej štúdiu 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 pacientok, u ktorých sa objavili nežiaduce reakcie, bol 22,7 % a 25,0 % pre kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne po jednom a dvoch rokoch. 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 (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 BM16549 a MF4411 a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému		Exacerbácia astmy	Reakcia z precitlivosti	Anafylaktická reakcia/šok*†
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokalcémiá†		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Ezofagitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, dyspepsia, hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť	Ezofagitída vrátane ezofageálnych vredov alebo striktúr a dysfágia, vracanie, plynatosť	Duodenitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka		Angioedém, edém tváre, urtikária	Stevensov-Johnsonov syndróm†, Erythema Multiforme †, 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)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Ochorenie podobné chrípke*	Vyčerpanosť		

*Pozri ďalšie informácie nižšie

† Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie gastrointestinálneho traktu

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

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.

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

U pacientov liečených intravenózne kyselinou ibandronovou sa hlásili prípady anafylaktickej reakcie/šoku vrátane fatálnych príhod.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je dostupná žiadna špecifická informácia o liečbe pri predávkovaní kyselinou ibandronovou. Avšak na základe poznatkov o tejto triede zlúčenín perorálne predávkovanie môže mať za následok nežiaduce účinky v hornej časti gastrointestinálneho traktu (napríklad žalúdočná nevoľnosť, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalciémiu. 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 vracanie a pacient má ostať 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 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.

Zvieracie 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 štúdií (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 nasledujúca po prvej dávke bola pozorovaná už do 24 hodín po dávke (medián inhibície 28 %), s mediánom maximálnej inhibície (69 %) pozorovaným 6 dní neskôr. Po tretej a štvrtej dávke bol medián maximálnej inhibície 6 dní po dávke 74 % s redukciami na medián inhibície 56 % pozorovaný 28 dní po štvrtej dávke. Ak sa už ďalšia dávka nepodá, dochádza k strate supresie biochemických markerov kostnej resorpcie.

Klinická účinnosť

Nezávislé rizikové faktory, napríklad nízka BMD, vek, prítomnosť prekonaných fraktúr, fraktúry v rodinnej anamnéze, 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 štúdií (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD driekovej chrbtice 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 driekovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera v porovnaní s východiskovou hodnotou po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdií BM 16549.

	Jednoročné 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 krčka	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, $p \leq 0,001$.

Po jednom roku (primárna analýza) u 91,3 % ($p = 0,005$) pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne, bola BMD driekovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondenti) v porovnaní s 84,0 % pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch respondenti 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.

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, malo 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, malo 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 % ($p \leq 0,001$) a 65,7 % pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch splnilo toto kritérium 87,1 % ($p \leq 0,001$) a 70,5 % pacientok 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 % pacientok 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 % pacientok.

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

Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne

V úvodnej trojročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdií bola kyselina ibandronová vyhodnocovaná pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a prerušovaných 20 mg dávkach slúžiacich ako výskumný režim. Kyselina ibandronová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie pôstu po podaní dávky). Štúdiá skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD drierkovej chrbtice 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 kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky a liečebne 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 ($p \leq 0,0001$).

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 stanovený na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD drierkovej chrbtice nižšie ako -2,5. Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo v úplnej zhode so znížením rizika pozorovaným 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 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 pacientok 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 krčka < -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 krčka 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)

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny ibandronovej sa neskúmala u pediatrickej populácie. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandronovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi koncentraciami 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 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 neznižuje, ak sa kyselina ibandronová užíva 60 minút pred prvým jedlom dňa. Biologická dostupnosť a prírastky BMD sa znižujú, keď sa jedlo alebo nápoj prijme skôr ako za 60 minút po podaní kyseliny ibandronovej.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatkovej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je 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 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 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 zvláštnych 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 klírnsu kreatinínu.

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

Pacienti so závažným poškodením funkcie obličiek (CLcr nižší 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 funkcie 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 Ibandronic acid STADA neodporúča pacientom so závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej nebola stanovená u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze, ktoré bolo kontrolované inak ako hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u týchto pacientov nie je známa, a preto 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 poškodením 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 poškodením 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 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 iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie než je v nadbytku maximálna expozícia 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 spermii 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 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

monohydrát laktózy
kros повідón (E1202)
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
stearyl-fumarát sodný

Obal tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

OPA/ALU/PVC:ALU blistre: 2 roky

PVC/PVDC: hliníkové blistre: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/ALU/PVC:ALU blistre v kartónových škatuliach obsahujúcich 1, 3, 6, 9 alebo 12 tabliet.

PVC/PVDC: ALU blistre v kartónových škatuliach obsahujúcich 1, 3, 6, 9 alebo 12 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0031/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. februára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. februára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022