

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flastin 150 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

V prípade vynechania dávky sa majú pacienti poučiť o tom, aby zabudnutú 150 mg tabletu užili 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 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 Flastinu, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

U detí do 18 rokov sa Flastin 150 mg nepoužíva, a Flastin 150 mg nebol študovaný 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 novej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- Pacienti si nemajú ľahnúť hodinu po užití Flastinu 150 mg.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa môže užívať s Flastinom 150 mg.
- 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
- 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 Flastinom 150 mg sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Účinne treba liečiť aj ďalšie poruchy kostí a minerálneho metabolizmu. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolávať miestne podráždenie slizníc horného gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia primárneho ochorenia treba postupovať opatrne, keď sa Flastin 150 mg podáva pacientom s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientov liečených perorálnymi bisfosfonátmi boli hlásené nežiaduce reakcie ako ezofagitída, vredy a erózie pažeráka, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a vyžiadali si hospitalizáciu;

zriedkavo boli spojené s krvácaním alebo po nich došlo k striktúre či perforácii pažeráka. Riziko závažných ezofágových nežiaducich udalostí sa zdá vyššie u pacientov, ktorí nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktorí naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacienti majú venovať zvýšenú pozornosť pokynom o dávkovaní a majú ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všimnúť akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientov treba upozorniť, aby prestali užívať Flastin 150 mg a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinie dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou alebo sa objaví pálenie záhy, prípadne sa pálenie záhy zhorší.

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

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

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, ktorí dostávali Flastin na liečbu 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 Flastinom odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

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

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu 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, infekcie), 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

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby Flastinom nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a k 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 Flastinu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie ONJ, má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatóloga, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby Flastinom sa má zväžiť 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 zväžiť 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 Flastin 150 mg neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Pomocné látky

Laktóza:

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

Sodík:

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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 Flastinu 150 mg, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto by pacienti, predtým ako užijú Flastin 150 mg nemali nič jesť (najmenej 6 hodín) a po užití Flastinu 150 mg nemajú jesť aspoň 1 hodinu (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné 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 Flastinu 150 mg. Preto pacienti nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred užitím Flastinu 150 mg a aspoň jednu hodinu po užití Flastinu 150 mg.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, treba dbať na zvýšenú opatrnosť počas súbežného 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 mesačne a kyselinou ibandrónovou 2,5 mg 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 Flastin 150 mg s H₂-antagonistami alebo inými aktívnymi látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Flastin 150 mg je určený len na užitie u žien po menopauze a nesmú ho užívať ženy v reprodukčnom veku.

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

Flastin 150 mg sa nesmie užívať počas gravidity.

Dojčenie

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

Flastin 150 mg sa nesmie 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 Flastin 150 mg 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 čeluste, gastrointestinálne podráždenie, zápal oka (pozri odsek „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 kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne bola hodnotená u 1 251 pacientok v 4 klinických štúdiách s použitím placebo ako kontroly, z ktorých veľká väčšina sa zúčastnila pivotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (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 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 vo fáze III štúdií BM16549 a MF4411 a zo skúseností po registrácii lieku.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému		exacerbácia astmy	reakcia z precitlivenosti	anafylaktická reakcia/šok*†
Poruchy metabolizmu a výživy		hypokalcémia†		
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†, 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

			(skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty)	(nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke*	únava		

*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v gastrointestinálnom trakte

Do štúdie zameranej na liečbu jedenkrát mesačne boli zahrnuté pacientky s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, vrátane pacientok s peptickým vredom bez nedávneho krvácania alebo hospitalizácie, a pacientok s dyspepsiou alebo refluxom, ktoré boli regulované liekmi. u týchto pacientok sa nepozoroval rozdiel vo výskyte nežiaducich 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 kostnú resorbciu, 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

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 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 predávkovaní pri liečbe Flastinom 150 mg.

Ibaže na základe poznatkov o tejto triede 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 Flastinu 150 mg 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: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonáty, kód ATC: M05BA06

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Živočíšne modely potvrdzujú, že kyselina ibandronová je vysoko účinný 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 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.

Flastin 150 mg raz mesačne

Hustota kostných minerálov (BMD)

V dvojročnej, dvojito zaslepanej, multicentrickej štúdií (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v drierkovej chrbtici nižšie ako - 2,5 SD vo východiskovom bode) sa Flastin 150 mg raz mesačne ukázal byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinný 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 drierkovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera v porovnaní s východiskovou hodnotou po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdií BM 16549.

	Údaje z jednoročnej štúdie BM 16549		Údaje z dvojročnej štúdie BM 16549	
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N = 318)	Flastin 150 mg raz mesačne (N = 320)	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N = 294)	Flastin 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 Flastin 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 % ($p = 0,005$) pacientok, ktoré dostávali Flastin 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 Flastin 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne.

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

Ak sa hodnotí prísnejšie kritérium, ktoré kombinuje BMD driekovej chrbtice a bedrovej oblasti, po jednom roku toto kritérium splnilo 83,9 % ($p < 0,001$) a 65,7 % pacientok, ktoré dostávali Flastin 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 % 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 Flastin 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 Flastin 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 Flastin 150 mg raz mesačne bude aspoň tak účinný v prevencii zlomenín ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne.

Kyselina ibandrónová 2,5 mg raz denne

V úvodnej trojročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu 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 štúdiu bola kyselina ibandrónová vyhodnocovaná pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a prerušovaných 20 mg dávkach slúžiacich ako výskumný režim. Kyselina ibandrónová 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 nižšia 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 ibandrónovej 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 ibandrónová 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 ibandrónovou 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 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 drierkovej chrbtice nižšie ako -2,5

	Placebo (N = 587)	Kyselina ibandrónová 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 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 resorbcie 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 resorbcie 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)

Flastin 150 mg nebol skúmaný u detí a dospelých, 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 prijímaní 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 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 vytesnenia.

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Rozsah pozorovaných 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 o 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 miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku, čo dokazuje štúdia BM 16549, v ktorej mala väčšina pacientok miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie 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 závažnou poruchou 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 Flastin 150 mg neodporúča pacientom so závažnou poruchou

funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej nebola stanovená u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze, ktoré bolo kontrolované inak ako hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u týchto pacientov nie je známa, a preto 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 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 časť 4.2 a časť 5.1)

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. príznaky renálnej poruchy 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 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 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

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

Obal tablety

hydroxypropylcelulóza

oxid titaničitý (E171)
makrogol 6 000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek 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

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0740/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023