

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ossica 150 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 168,81 mg monohydrátu sodnej soli kyseliny ibandrónovej, čo zodpovedá 150 mg kyseliny ibandrónovej.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna Ossica 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 294,69 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela alebo skoro biela, oválna bikonvexná filmom obalená tableta, na jednej strane s vyrytým „M24“, druhá strana je bez vyrytia.

### 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 Ossica 150 mg filmom obalená tableta raz mesačne. Tableta sa má pokiaľ možno užívať v rovnaký deň každý mesiac.

Ossica 150 mg filmom obalená tableta sa má užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín) a 1 hodinu pred prvým jedlom alebo nápojom (okrem vody) toho dňa (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 tabletu Ossica 150 mg 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 nebola stanovená. Potreba ďalšej liečby sa má pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík kyseliny ibandronovej na stav každého jednotlivého pacienta, a to najmä po 5 a viac rokoch užívania.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

##### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

##### *Starší pacienti (>65 rokov)*

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

U detí do 18 rokov sa Ossica nepoužíva, preto v tejto populácii Ossica nebola študovaná (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom vody (180 až 240 ml), pacient pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Nesmie sa používať voda s vysokým obsahom vápnika. Ak je obava vzhľadom k možným vysokým koncentráciám vápnika vo vodovodnej vode (tvrdá voda), odporúča sa použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- Pacienti si nemajú ľahnúť hodinu po užití Ossicy.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa môže užívať s Ossicou. Pacienti nemajú tablety žuť alebo cmúľať, pretože je možné riziko orofaryngeálnej ulcerácie.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokalcémia
- Abnormality 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 Ossicou 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 vyvolať lokálne podráždenie slizníc horného gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia súčasného ochorenia treba postupovať opatrne, keď sa Ossica podáva pacientom s aktívnymi problémami horného gastrointestinálneho traktu (napr. Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

Liečba perorálnymi bisfosfonátmi sa spája s nežiaducimi reakciami, ako ezofagitída, ezofageálne vredy a ezofageálne erózie, v niektorých prípadoch závažné a vyžadujúce si hospitalizáciu, zriedkavo s krvácaním

alebo také, po ktorých 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 musia počas liečby pozorne všímať znaky alebo príznaky signalizujúce možnú ezofageálnu reakciu a pacienti musia dostať pokyn, aby prestali užívať Ossicu a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinie dysfágia, bolesť pri prehĺtaní, bolesť za hrudnou kosťou alebo novovzniknuté alebo zhoršené pálenie záhy.

Zatiaľ čo sa v kontrolovaných klinických skúšaní nepozorovalo zvýšené riziko, existujú postmarketingové hlásenia o žalúdočných a dvanástnikových vredoch pri perorálnom používaní bisfosfonátov, z ktorých niektoré boli závažné a 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 ibandrónovú v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

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

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

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

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu kosti
- nádorové ochorenie, 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 Ossicou 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 lieku Ossica.

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 Ossicou sa má zvážiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

#### Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

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

#### Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po 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 zvažiť 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 Ossica neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 5.2).

#### Pomocná látka

Tento liek obsahuje 294,69 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete. Pacienti so zriedkavou dedičnou poruchou intolerancie galaktózy, 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 narušajú absorpciu Ossicy, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto pacienti predtým, ako užijú Ossicu, nemajú nič jesť (najmenej 6 hodín) a po užití Ossicy nemajú jesť aspoň 1 hodinu (pozri časť 4.2).

#### Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné pečenevé izoenzyémy P450 u ľudí a dokázalo sa, že neovplyvňuje pečenevý systém cytochrómu P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii..

#### Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné katióny

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné katióny (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narušajú absorpciu Ossicy. Preto pacienti nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred užitím Ossicy a aspoň jednu hodinu po užití Ossicy.

#### Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Nakoľko kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sú spájané s gastrointestinálnou iritáciou, musia sa užívať s opatrnosťou pri súbežnom podávaní.

#### H2 blokátory alebo inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1500 pacientov zaradených do štúdie BM 16549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, 14 % a 18 % pacientov užívalo blokátory histamínových (H2) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy počas jedného a dvoch rokov. Spomedzi týchto pacientov bol výskyt

nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu podobný u pacientov liečených kyselinou ibandronovou 150 mg filmom obalenou tabletou raz mesačne a kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne.

U zdravých mužov- dobrovoľníkov a žien po menopauze intravenózne podanie ranitidínu spôsobilo zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o približne 20 %, pravdepodobne následkom zníženej kyslosti žalúdka. Ale pretože je tento nárast v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej, nie je potrebná úprava dávky, keď sa podáva Ossica s H<sub>2</sub>-antagonistami alebo inými aktívnymi látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Ossica je určená iba na používanie pre menopauzálnu ženu a nesmie sa užívať ženami vo fertilnom veku.

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

Ossica sa nemá užívať počas gravidity.

##### Dojčenie

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

Ossica sa nemá používať počas dojčenia.

##### Fertilita

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

#### **4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa očakáva, že ibandronát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšími hlásenými nežiaducimi reakciami sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čeľuste, gastrointestinálna iritácia, zápal očí (pozri časť „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 úplný zoznam známych nežiaducich reakcií na liek. Bezpečnosť perorálnej liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov v 4 klinických štúdiách s použitím placebo ako kontroly, z ktorých veľká časť sa zúčastnila pilotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V dvojročnej štúdii u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16549) celková bezpečnosť kyseliny ibandronovej 150 mg podávanej raz mesačne a kyseliny ibandronovej 2,5 mg podávanej raz denne bola podobná. Celkový pomer pacientov, u ktorých sa objavili nežiaduce reakcie, bol 22,7 % a 25,0 % pri

kyseline ibandronovej 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 BM 16549 a MF 4411 a v postmarketingovom sledovaní.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>
Poruchy imunitného systému		Exacerbácia astmy	Reakcia z precitlivenosti	Anafylaktická reakcia/šok*†
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokalcémia†		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty		
Poruchy oka			Zápal očí*†	
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	Ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea	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	Chrípke podobné ochorenie*	Únava		

\*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Určené v postmarketingovom sledovaní

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

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.

#### Chrípke podobné ochorenie

Chrípke podobné ochorenie zahŕňa udalosti hlásené ako reakcie alebo symptómy akútnej fázy, ako sú 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.

#### Očné zápal

Pri užívaní kyseliny ibandronovej boli hlásené prípady očných zápalov ako uveitída, episkleritída a skleritída. V niektorých prípadoch sa tieto udalosti nevyriešili, pokiaľ nedošlo k prerušeniu užívania kyseliny ibandronovej.

#### 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 predávkovaní pri liečbe Ossicou.

Avšak na základe poznatkov tejto triedy zlúčenín perorálne predávkovanie môže mať za následok nežiaduce účinky v hornej časti gastrointestinálneho traktu (napríklad narušené trávenie, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalciémiu. Na naviazanie Ossicy sa môže podať mlieko alebo antacidá a všetky nežiaduce účinky sa môžu liečiť symptomaticky. Pre riziko podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať zvracanie a pacient má 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.

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

Tak denné, ako aj prerušované (s predĺženým intervalom bez dávky) podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť denného a prerušovaného podávania s intervalom bez dávky 9-10 týždňov kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej kyselina ibandronová preukázala účinnosť v prevencii zlomenín.

Na zvieracích modeloch spôsobila kyselina ibandronová biochemické zmeny naznačujúce inhibíciu kostnej 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 štúdii (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v driekovej chrbtici nižšie ako -2,5 SD vo východiskovom bode) sa kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne ukázala byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinná ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne. Bolo to dokázané na základe primárnej analýzy jednoročných výsledkov, aj na základe potvrdzujúcej analýzy dvojročných konečných výsledkov (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena BMD 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 štúdii BM 16549.

	Jednoróčné údaje zo štúdie BM 16549		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16549	
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]	Kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N = 318)	Kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne (N = 320)	Kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N = 294)	Kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne (N = 291)
BMD driekovej chrbtice	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]



L2-L4				
BMD bedrovej oblasti	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD femorálneho krčku	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD trochantera	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Okrem toho sa overilo, že kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne je účinnejšia na zvýšenie BMD driekovej chrbtice ako kyselina ibandronová 2,5 mg v prospektívne plánovanej analýze po jednom roku,  $p = 0,002$  a po dvoch rokoch,  $p < 0,001$ .

Po jednom roku (primárna analýza) u 91,3 % ( $p = 0,005$ ) pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne, bola BMD driekovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondenti) v porovnaní s 84,0 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch respondenti tvorili 93,5 % ( $p = 0,004$ ) a 86,4 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne.

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

Ak sa vezme do úvahy prísnejšie kritérium, ktoré kombinuje BMD driekovej chrbtice a bedrovej oblasti, po jednom roku toto kritérium splnilo 83,9 % ( $p < 0,001$ ) a 65,7 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch splnilo toto kritérium 87,1 % ( $p < 0,001$ ) a 70,5 % pacientov v ramenách so 150 mg raz mesačne a 2,5 mg denne.

#### Biochemické markery kostného obratu

Klinicky významné redukcie sérových hladín CTX sa pozorovali vo všetkých sledovaných časoch, t. j. 3., 6., 12. a 24. mesiac. Po jednom roku (primárna analýza) bol medián relatívnej zmeny oproti východiskovej hodnote -76 % pre kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne a -67 % pre kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch bol medián relatívnej zmeny -68 % a -62 % v skupine, ktorá dostávala 150 mg raz mesačne alebo 2,5 mg denne.

Po jednom roku liečby odpovedalo na liečbu 83,5 % ( $p = 0,006$ ) pacientov užívajúcich kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne a u 73,9 % pacientov užívajúcich kyselinu ibandronovú 2,5 mg raz denne (definovaná ako zníženie o  $\geq 50$  % v porovnaní so vstupnou hodnotou). Po dvoch rokoch bola odpoveď na liečbu v skupine liečenej 150 mg mesačne u 78,7 % ( $p = 0,002$ ) pacientov a v skupine liečenej 2,5 mg denne u 65,6 % pacientov.

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

#### Kyselina ibandronová 2,5 mg 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 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 nalačno 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 driekovej chrbtici s SD od 2 do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali obvykle jednu až štyri zlomeniny stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2 928 pacientok. Pri dennom podávaní 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 odrzkadľovala štatisticky významná redukcia úbytku telesnej výšky v porovnaní s placebom ( $p < 0,0001$ ).

Tabuľka 3: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (% , 95 % IS) zameranej na fraktúry

	Placebo (N = 974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N = 977)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		62 % (40,9; 75,1)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		49 % (14,03; 69,49)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Účinok liečby kyselinou ibandronovou bol ďalej stanovený na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5. Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo 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)	Kyselina ibandronová 2,5 mg 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 krčku stehennej kosti < -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 krčku stehennej kosti 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 ibandrónovou 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 ibandrónová sa u pediatickej populácie neskúmala, preto pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandrónovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi koncentraciami v plazme, ako dokázali rôzne štúdie na zvieratách a ľuďoch.

#### Absorpcia

Absorpcia kyseliny ibandrónovej 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 ibandrónová podávaná so štandardnými raňajkami v porovnaní s biologickou dostupnosťou u pacientov, ktorí liek užívali nalačno. Biologická dostupnosť sa významne neznižuje, ak sa kyselina ibandrónová 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 ibandrónovej.

#### Distribúcia

Kyselina ibandrónová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zrejmý 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 ibandrónová je u zvierat alebo u ľudí metabolizovaná.

#### Eliminácia

Absorbovaná frakcia kyseliny ibandrónovej 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 ibandrónovej 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 izoenzymp 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 Aziatmi 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 poruchy je lineárne úmerný klírnsu kreatinínu.

U pacientov s miernym alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> 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 závažnú poruchu funkcie obličiek.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> 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 poruchy 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 kyselina ibandronová 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.

#### *Porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2)*

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pečeň nemá žiadnu významnú úlohu pri klírnsu 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 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 ibandrónovej.

*Reprodukčná toxicita:*

U potkanov a králikov, ktorí dostávali perorálne kyselinu ibandrónovú, sa nedokázal jej priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod a u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na vývin potomstva F<sub>1</sub> pri extrapolovanej expozícii, ktorá bola najmenej 35-krát väčšia ako expozícia u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov pri perorálnom spôsobe podania účinky na plodnosť pozostávali zo zvýšených predimplantačných strát pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších. V reprodukčných štúdiách u potkanov pri intravenóznom podaní kyselina ibandrónová znížila počet spermií pri dávke 0,3 až 1 mg/kg/deň a znížila plodnosť u samcov pri 1 mg/kg/deň a u samíc pri 1,2 mg/kg/deň.

Nežiaduce účinky kyseliny ibandrónovej 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 (syndróm renálnej panvičky a močovodu).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety*

monohydrát laktózy  
povidón (K30)  
mikrokryštalická celulóza (12 a 101)  
krospovidón  
stearát horečnatý  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

*Obal tablety*

opadry II biela 85F18422 obsahuje:  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
makrogol (3350)

### **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**

PVC/PE/PVDC/Alu blistre (biele) obsahujú 1 tabletu a dodávajú sa v baleniach obsahujúcich 1 alebo 3 tablety.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapešť, Gyömrői út 19-21  
Maďarsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0111/10-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. február 2010  
Dátum posledného predĺženia: 18. jún 2015

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023