

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gerousia 150 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronovej (vo forme monohydrátu sodnej soli).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,56 mg bezvodnej laktózy (čo zodpovedá 2,7 mg monohydrátu laktózy).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,47 mmol (10,8 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.  
Biele okrúhle bikonvexné tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Gerousia 150 mg sa má užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) 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 pacientky 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. Pacientky sa majú potom vrátiť k užívaniu ich dávky jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy. Ak ostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní, pacientky majú počkať s užitím tablety do ďalšej dávky a potom pokračovať v užívaní jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy. Pacientky nemajú užiť dve tablety v ten istý týždeň.

Pacientky 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 pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientok pravidelne prehodnocovať na základe prínosu a možných rizík Gerousie 150 mg, najmä po 5 alebo viacerých rokoch užívania.

#### Osobitné skupiny pacientok

##### *Pacientky s poškodením obličiek*

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

U pacientok 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.

##### *Pacientky s poškodením pečene*

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

##### *Staršie pacientky (>65 rokov)*

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Kyselina ibandronová sa nepoužíva u detí do 18 rokov, používanie kyseliny ibandronovej nebolo v tejto populácii študované (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), pacientka 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.
- Pacientky si nemajú ľahnúť hodinu po užití Gerousie 150 mg.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa môže s Gerousiou 150 mg používať.
- Pacientky nemajú tablety žuť ani cmúľať pre riziko orofaryngálnej 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 Gerousiou 150 mg sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Účinne treba liečiť aj ďalšie poruchy kostí a minerálneho metabolizmu. U všetkých pacientok 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 Gerousia 150 mg podáva pacientkam s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientok 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 účinkov sa zdá vyššie u pacientok, ktoré nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktoré naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacientky majú venovať zvýšenú pozornosť pokynom o dávkovaní a majú byť schopné ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všimnúť akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientky majú upozorniť, aby prestali užívať Gerousiu 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, po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia 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

Osteonekróza čeľuste (ONČ) bola veľmi zriedkavo zaznamenaná po uvedení lieku na trh u pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú na liečbu osteoporózy (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientok s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústnej dutine.

Prehliadka chrupu s s vhodnými preventívnymi dentálnymi krokmi a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika. sa odporúča pred liečbou Gerousiou 150 mg u pacientok s prítomnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení rizika vzniku ONČ u jednotlivých pacientok sa majú zvážiť nasledujúce rizikové faktory:

- Inhibičný účinok lieku na kostnú resorpciu (vyššie riziko pri zlúčeninách so silnejším pôsobením), spôsob podávania (vyššie riziko pri parenterálnom podávaní) a kumulatívna dávka liečby kostnej resorpcie.
- Rakovina, súbežné ochorenia (napr. anémia, poruchy koagulácie, infekcia), fajčenie.
- Súbežne podávaná liečba: kortikoidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.
- Nedostatočná ústna hygiena, periodontálne ochorenie, zlé upevnenie zubnej protézy, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne stomatologické zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetky pacientky majú byť nabádané udržiavať dobrú zubnú hygienu, pravidelne chodiť na zubné prehliadky a ihneď oznámiť akékoľvek príznaky v ústnej dutine, ako uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa poranenia, alebo výtok počas liečby Gerousiou 150 mg. Invazívne stomatologické zákroky sa počas liečby sa majú vykonávať len po dôkladnom zvážení a nemajú byť vykonané v tesnom slede s podaním Gerousie 150 mg.

Plán liečby pacientok, u ktorých došlo k vzniku ONČ, má byť vytvorený v úzkej spolupráci medzi ošetrovujúcim lekárom a stomatólogom alebo čeľustným chirurgom so skúsenosťou s liečbou ONČ. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby Gerousiou 150 mg, kým sa stav neupraví a nezmiernia sa spolupôsobiace rizikové faktory, pokiaľ je to možné.

#### Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí

používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientok užívajúcich bisfosfonáty, ktoré 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 pacientok, ktoré 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 pacientok 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 pacientok liečených bisfosfonátmi, ktoré utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientok s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacientku zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientky poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine, a každú pacientku s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

#### Poškodenie obličiek

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

#### Intolerancia galaktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky 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) 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 kyseliny ibandronovej, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto pacientky pred užitím kyseliny ibandronovej nemajú nič jesť (najmenej 6 hodín) a po užití kyseliny ibandronovej nemajú jesť aspoň 1 hodinu (pozri časť 4.2).

#### Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzyémy 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 narušajú absorpciu kyseliny ibandronovej. Preto pacientky nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred užitím kyseliny ibandronovej a aspoň jednu hodinu po užití kyseliny ibandronovej.

### Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Vzhľadom na to, že kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sú spojené s gastrointestinálnym podráždením, je potrebná opatrnosť pri ich súbežnom podávaní (pozri časť 4.4).

### Blokátory H<sub>2</sub> receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1500 pacientok zaradených do štúdie BM 16 549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, 14 % a 18 % pacientok užívalo blokátory histamínových (H<sub>2</sub>) 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 ibandronovou 150 mg 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 približne o 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 Gerousia 150 mg s H<sub>2</sub>-antagonistami alebo inými aktívnymi látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

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

### Gravidita

Gerousia 150 mg sa môže používať iba u žien po menopauze a nesmie byť použitá u žien vo fertilnom veku.

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

Gerousia 150 mg sa nemá užívať počas gravidity.

### Dojčenie

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

Gerousia 150 mg sa nemá užívať počas laktácie.

### Fertilita

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

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

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšími hlásenými nežiaducimi účinkami sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, podráždenie gastrointestinálneho traktu, zápal oka (pozri odsek „Popis vybraných nežiaducich účinkov“ a časť 4.4).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky sa najčastejšie vyskytujú po prvej dávke, majú zväčša krátke trvanie, sú slabej alebo stredne silnej

intenzity a zvyčajne ustúpia s pokračujúcou liečbou bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený úplný prehľad známych nežiaducich reakcií. Bezpečnosť perorálnej liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne bola hodnotená u 1 251 pacientok v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách, pričom veľká väčšina pacientok sa zúčastnila pivotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V dvojročnej štúdiu u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16 549) celková bezpečnosť kyseliny ibandronovej 150 mg jedenkrát mesačne a kyseliny ibandronovej 2,5 mg jedenkrát denne bola podobná. Pri podávaní kyseliny ibandronovej v dávke 150 mg jedenkrát mesačne bol celkový podiel pacientok, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia, po jednom roku 22,7 % a po dvoch rokoch 25,0 %. 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 lieku vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré užívali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne v štúdiách III. fázy BM 16 549 a MF 4 411 a zo skúseností 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		Hypokalcémia†		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat		
Poruchy oka			Zápal oka*†	
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	Ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, bolesť brucha, nauzea	Ezofagitída vrátane ezofageálnych ulcerácií alebo striktúr a dysfágie, vracanie, plynatosť	Duodenitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka		Angioedém, opuch tváre, žihľavka	Stevensov-Johnsonov syndróm†, multiformný erytém†, bulózna dermatitída†
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia, bolesť kostrovej a svalovej sústavy, svalové kŕče, svalová stuhnutosť	Bolesť chrbta	Atypické subtrochanterické a diafýzové fraktúry femuru†	Osteonekróza čeľuste*†, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (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 liekom. 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 onkologických pacientok liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Prípady ONČ s kyselinou ibandronovou boli hlásené po uvedení lieku na trh.

#### Zápal oka

Zápaly ako uveitída, episcleritída a scleritída boli hlásené pri liečbe kyselinou ibandronovou. V niektorých prípadoch tieto príhody neustúpili, pokiaľ liečba kyselinou ibandronovou nebola prerušená.

#### Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientok 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 kyselinou ibandronovou.

Avšak na základe poznatkov tejto triedy 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 pacientka má ostať v úplne vzpriamenej polohe.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonáty,

ATC kód: M05B-A06.

### 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 fyziologickej 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)).

V bioekvivalenčnej štúdii fázy I vykonanej u 72 žien po menopauze dostávajúcich 150 mg perorálne každých 28 dní, celkovo 4 dávky, inhibícia sérového CTX nasledujúca po prvej dávke bola pozorovaná už do 24 hodín po dávke (medián inhibície 28 %), s mediánom maximálnej inhibície (69 %) pozorovaným 6 dní neskôr. Po tretej a štvrtej dávke bol medián maximálnej inhibície 6 dní po dávke 74 % s redukciami na medián inhibície 56 % pozorovaný 28 dní po štvrtej dávke. Ak sa už ďalšia dávka nepodá, dochádza k strate supresie biochemických markerov kostnej resorpcie.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Nezávislé rizikové faktory, napríklad nízka BMD, vek, prítomnosť prekonaných fraktúr, fraktúry v rodinnej anamnéze, značný úbytok kostnej hmoty a nízky index telesnej hmotnosti sa majú brať do úvahy, aby sa zistilo, či má žena zvýšené riziko osteoporotických fraktúr.

### Kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne

#### *Hustota kostných minerálov (BMD)*

V dvojročnej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii (BM 16 549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v drienkovej chrbtici nižšie ako 2,5 SD vo východiskovom bode) sa kyselina ibandronová 150 mg raz mesačne ukázala byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinná ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne. Bolo to dokázané na základe primárnej analýzy jednoročných výsledkov aj na základe potvrdzujúcej analýzy dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

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

	Údaje zo štúdie BM 16 549 po jednom roku		Údaje zo štúdie BM 16 549 po dvoch rokoch	
	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)
Medián relatívnej hodnoty zmeny BMD v porovnaní so vstupnou hodnotou % [95 % CI]				
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 celého proximálneho femuru (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 krčka femuru	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 % ( $p = 0,005$ ) pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 150 mg raz mesačne, bola BMD driekovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondentí) v porovnaní s 84,0 % pacientok, ktoré dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch respondentky 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, mali 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, 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 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 % 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  $\geq 50$  % v porovnaní so vstupnou hodnotou). Po dvoch rokoch bola odpoveď na liečbu v skupine liečenej 150 mg mesačne u 78,7 % ( $p = 0,002$ ) pacientok a v skupine liečenej 2,5 mg denne u 65,6 % pacientok.

Na základe výsledkov štúdie BM 16 549 sa očakáva, že 150 mg kyseliny ibandronovej raz mesačne bude aspoň tak účinných v prevencii zlomenín ako 2,5 mg kyseliny ibandronovej raz denne.

#### Kyselina ibandronová 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 4). 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 pôstu po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v drierkovej chrbtici s SD od 2- do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali obvykle jednu až štyri zlomeniny stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola hodnotená 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 odzrkadľovala štatisticky významná redukcia úbytku telesnej výšky v porovnaní s placebom ( $p < 0,0001$ ).

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

	Placebo (N=974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=977)
Zníženie relatívneho rizika 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 s tým v úplnej zhode a bolo pozorované v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročnej štúdie MF 4 411 (% , 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 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 4 411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej sa dokázala účinnosť u vysoko rizikovej podskupiny (s hodnotami T-skóre BMD stehenného 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 5.1)

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

## **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 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 pacientok, ktoré 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 prijíma 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), 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 – 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, dosahujú 10 % maximálnych hodnôt po 3 a 8 hodinách po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) predstavuje 50 – 60 % celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírensom sa považuje za odraz príjmu kosťou.

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 Aziatkami a beloškami vo vylučovaní kyseliny ibandronovej. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientkach s africkým pôvodom.

#### *Pacientky s poškodením obličiek*

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

U pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CLcr rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku, čo dokazuje štúdia BM 16 549, v ktorej väčšina pacientok má mierne až stredne závažné poškodenie funkcie obličiek.

Pacientky so závažným poškodením funkcie obličiek (CLcr menší ako 30 ml/min), ktoré 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 pacientkam 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 kyselina ibandronová neodporúča pacientkam 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 pacientok nie je známa, a preto by sa kyselina ibandronová nemala používať za týchto okolností.

*Pacientky s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2)*

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientok s poškodením pečene. Pečeň nemá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientok s poškodením funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

*Staršie pacientky (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 poškodenie funkcie obličiek).

*Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)*

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxické účinky, t. j. príznaky renálneho poškodenia, sa pozorovali u psov len pri expozíciách považovaných za dostatočné v nadbytku maximálnej expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

*Mutagenita/karcinogenita*

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali genetickú aktivitu kyseliny ibandronovej.

*Reprodukčná toxicita*

U potkanov a králikov, ktoré dostávali perorálne kyselinu ibandronovú, sa nedokázal jej priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod a u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie 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 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 reakcie s kyselinou ibandronovou 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:

povidón  
celulóza, mikrokryštalická  
kukuričný škrob, predželatínovaný  
krospovidón  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
glycerol-díbehenát

Obal tablety:

opadry OY-LS-28908 (Biela II) zložená z:  
hypromelóza  
laktóza, monohydrát  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Gerousia 150 mg filmom obalené tablety sú dodávané v papierovej škatuľke obsahujúcej príslušný počet PA/Aluminium/PVC-Aluminium fóliových blistrov (alu-alu blister) 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.

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

PHARMAGEN CZ s.r.o.  
Reinerova 1712/9  
163 00 Praha 6 - Řepy  
Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: 87/0554/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 22. septembra 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. marec 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024