

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 1 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s obsahom 1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg kyseliny ibandrónovej (ako sodný monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný, číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Iasibon je indikovaný u dospelých na

- prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami
- liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom s metastázami alebo bez metastáz

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Iasibonom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Prevenia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčaná dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg lieku, ktorý sa podáva formou intravenózneho inžekcie každé 3 až 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Kratší (t.j. 15 min) čas podávania infúzie sa má použiť len u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje charakterizujúce použitie kratšieho času podávania infúzie u pacientov, u ktorých je hodnota klirensu kreatinínu nižšia ako 50 ml/min. Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy časť *Pacienti s poruchou funkcie obličiek* (pozri časť 4.2) kvôli odporúčaniam o dávkovaní a podávaní.

Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Pred liečbou Iasibonom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9v%). Pri liečbe sa má zväžiť stupeň hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s osteolytickými kostnými metastázami si vyžadujú nižšie dávky ako pacienti s humorálnym typom hyperkalciémie. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

*Poznámka: koncentrácia vápnika v sére korigovaná vzhl'adom na albumín sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

$$\text{Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín (mmol/l)} = \text{vápnik v sére (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumín (g/l)}] + 0,8$$

alebo

$$\text{Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín (mg/dl)} = \text{vápnik v sére (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 až 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie počas 2 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti sporuchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poruchy funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania (pozri časť 5.2):

Klírens kreatinínu (ml/min.)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s CLCr < 50 ml/min.

Starší ľudia (> 65 rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2)..

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Iasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje. (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Obsah injekčnej liekovky sa má použiť nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí – pridáva sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 15 minút. Pozri tiež vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorom – pridáva sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 2 hodiny.

Len na jednorazové použitie. Použiť sa má len číry roztok, ktorý neobsahuje žiadne čistočky. Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Iasibon infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Iasibonom v prípade kostných metastáz sa má účinne liečiť hypokalcémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok.

U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Pri podávaní intravenózne injekcie Iasibonu má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti /alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, užívajúcich ibandronát na onkologické indikácie, 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 ibandronátom 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 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, komorbidita (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 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 lasibonu.

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 lasibonom 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 zväžiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

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

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. lakťovej kosti a píšľaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine lakťovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe klinických štúdií sa nedokázal vplyv dlhodobej liečby Iasibonom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Iasibonom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou neexistujú žiadne osobitné odporúčania pre dávku vzhľadom na chýbajúce klinické údaje (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhania sa má predísť nadmernej hydratácii.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

U pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Iasibon obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my 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.

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má taktiež venovať nožnej simultánnej hypomagnezémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Iasibon nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Iasibon sa nemá používať počas dojčenia.

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 Iasibon nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/ šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom je najčastejšie sprevádzaná zvýšením telesnej teploty. Menej často sa zaznamenalo zníženie sérového vápnika pod dolnú hranicu normy (hypokalciémia). Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špecifická liečba a symptómy ustúpia po niekoľkých hodinách/dňoch.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami liečbu najčastejšie sprevádzal pocit slabosti s následným zvýšením telesnej teploty a bolesťou hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek zo štúdií fázy III (liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom: 311 pacientov liečených 2 mg alebo 4 mg kyseliny ibandronovej; Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 152 pacientov liečených 6 mg kyseliny ibandronovej) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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 hlásené po intravenóznom podaní kyseliny ibandronovej

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	cystitída, vaginitída, ústna kandidóza			
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov		benígne novotvary kože			
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, krvná dyskrázia			
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita†, brochospazmus† angioedém†, anafylaktická reakcia/šok†**	exacerbácia astmy
Poruchy endokrinného systému	porucha funkcie prištítnych teliesok				
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokalciémia**	hypofosfatémia			
Psychické poruchy		porucha spánku, úzkosť, emočná labilita			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, dyzgeúzia (porucha chuti)	cerebrovasikulárna porucha, lézia nervových koreňov, amnézia, migréna, neuralgia, hypertónia, hyperestézia, parestézia, cirkumorálna parosmia			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy oka	katarakta		zápal oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	ramienkový blok	ischémia myokardu, kardiovaskulárna porucha, palpitácie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngitída	pľúcny edém, stridor			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, dyspepsia, gastrointestinálna bolesť, ochorenie zubov	gastroenteritída, gastritída, ulcerácie v ústach, cheilitída			
Poruchy pečene a žlčových ciest			cholelitiáza		
Porucha kože a podkožného tkaniva	porucha kože, ekchymóza	vyrážka, alopecia		Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	osteoartritída, myalgia, artralgia, porucha kĺbov, bolesť kostí		atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) †	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču, cysty obličky			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť v panve			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, ochorenie podobné chrípke**, periférny edém, asténia, pocit smädu	hypotermia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatinínu	zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, úbytok hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		poranenie, bolesť v mieste podania injekcie			

** Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Ochorenie podobné chrípke

Vyskytol sa syndróm podobný chrípke prejavujúci sa horúčkou, zimnicou, bolesťou kostí a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nebola potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpili v priebehu niekoľkých hodín/dní.

Osteonekróza čeľuste

Boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

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

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou intoxikáciou lasibonom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať. Klinicky významná hypokalcémia sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05B A 06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Klinické štúdie zamerané na hyperkalciémiu pri malígnom ochorení dokázali, že inhibičný účinok kyseliny ibandronovej na osteolýzu vyvolanú nádorom a najmä na hyperkalciémiu vyvolanú nádorom je charakterizovaný poklesom hladiny vápnika v sére a nižším vylučovaním vápnika do moču.

V dávkovom rozmedzí, ktoré je odporúčané na liečbu, sa v klinických štúdiách získali nasledujúce údaje o odpovedi na liečbu spolu s intervalmi spoľahlivosti u pacientov s východiskovými hodnotami vápnika v sére korigovanými na albumín $\geq 3,0$ mmol/l po primeranej rehydratácii.

Dávka kyseliny ibandronovej	% pacientov s odpoveďou	90 % interval spoľahlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U týchto pacientov sa pri uvedenom dávkovaní pohyboval priemerný čas do dosiahnutia normokalcémie medzi 4 a 7 dňami. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) bol 18 – 26 dní.

Klinické štúdie zamerané na prevenciu skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný vplyv na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených kyselinou ibandronovou 6 mg podávanou intravenózne, bola stanovená v III. fáze kontrolovanej štúdie s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (158 pacientok) alebo 6 mg kyseliny ibandronovej (154 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (skeletal morbidity period rate, SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (skeletal related events, SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy započítali len raz. Údaje z tejto štúdie dokázali významný úžitok intravenózne kyseliny ibandronovej 6 mg oproti placebu pri redukcii SREs meraných mierou SMPR upravenou vzhľadom na čas ($p = 0,004$). Kyselina ibandronová 6 mg významne znížila počet SREs a v porovnaní s placebom sa riziko vzniku SREs znížilo o 40 % (relatívne riziko 0,6; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 158	Kyselina ibandronová 6 mg n = 154	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Počet udalostí (na pacienta)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Relatívne riziko SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri intravenózne podávanej kyseliny ibandronovej 6 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík. Zníženie kvality života bolo významne menšie u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom. Súhrn týchto sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 158	Kyselina ibandronová 6 mg n = 154	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,21	- 0,28	p < 0,001
Používanie analgetík*	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života*	- 45,4	- 10,3	p = 0,004

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

U pacientov liečených kyselinou ibandronovou sa pozoroval značný pokles urinárnych markerov resorpcie kosti (pyridinolín a deoxypyridinolín), ktorý bol štatisticky významný v porovnaní s placebom.

V štúdiu u 130 pacientov s rakovinou prsníka s metastázami sa porovnala bezpečnosť kyseliny ibandronovej podávanej formou infúzie trvajúcej viac ako 1 hodinu alebo 15 minút. Nepozoroval sa žiaden rozdiel v indikátoroch funkcie obličiek. Celkový profil nežiaducich udalostí kyseliny ibandronovej po 15-minútovej infúzii sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom po dlhších časoch podávania infúzie a neidentifikovali sa žiadne nové bezpečnostné problémy súvisiace s použitím 15-minútového času podávania infúzie. 15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť lasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre sú po 2 hodinách infúzie 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronovej úmerné dávke.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní. Keď bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne raz za 4 týždne počas 48 týždňov pacientom s kostnými metastázami, nepozorovala sa žiadna systémová akumulácia.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírnsu a súvisí s klírnsom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírnsom je zrejmé v dôsledku absorpcie kostí.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhbuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Expozícia kyseline ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek súvisí s klírnsom kreatinínu (CLcr). U jedincov s ťažkou formou poruchy funkcie obličiek (priemerný odhadovaný CLcr = 21,2 ml/min), sa k dávke prispôbená priemerná AUC_{0-24h} zvýšila o 110 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. V klinickej štúdii zameranej na farmakológiu, WP18551, sa po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 6 mg (formou 15-minútovej infúzie) priemerná hodnota AUC₀₋₂₄ zvýšila o 14 % u jedincov s miernym (priemerný odhadovaný CLcr = 68,1 ml/min) a o 86 % u jedincov so stredne ťažkou (priemerný odhadovaný CLcr = 41,2 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (priemerný odhadovaný CLcr = 120 ml/min). Priemerná hodnota C_{max} sa nezvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zvýšila sa o 12 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

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 nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírnsu kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kostami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní lasibonu u pacientov mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba po dávkach považovaných za dostatočne vyššie než je maximálna dávka u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita

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

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížil fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Nátriumacetát
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Iasibon infúzny koncentrát má riediť len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy.

Iasibon sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky
Po rekonštitúcii: 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením.

Po nariedení: Uchovávajú sa pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho užívateľ je zodpovedný za podmienky a dĺžku uchovávania pred použitím, ktorá by za normálnych okolností nemala presiahnuť 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak nariedenie neprebehlo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iasibon 1 mg je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1 ampulky (2 ml sklenená ampulky typu I).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. januára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 2 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s obsahom 2 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 2 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný, číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Iasibon je indikovaný u dospelých na

- prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami
- liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom s metastázami alebo bez metastáz

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Iasibonom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Prevenia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčaná dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg lieku, ktorý sa podáva formou intravenózneho inžekcie každé 3 až 4 týždne.

Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Kratší (t.j. 15 min) čas podávania infúzie sa má použiť len u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje charakterizujúce použitie kratšieho času podávania infúzie u pacientov, u ktorých je hodnota klírensu kreatinínu nižšia ako 50 ml/min.

Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy časť *Pacienti s poruchou funkcie obličiek* (pozri časť 4.2) kvôli odporúčaniam o dávkovaní a podávaní.

Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Pred liečbou Iasibonom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zväžiť stupeň hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s osteolytickými kostnými metastázami si vyžadujú nižšie dávky ako pacienti s humorálnym typom hyperkalciémie. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

*Poznámka: koncentrácia vápnika v sére korigovaná vzhl'adom na albumín sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

$$\begin{aligned} \text{Hodnota vápnika v sére korigovaného} \\ \text{vzhl'adom na albumín (mmol/l)} &= \text{vápnik v sére (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumín(g/l)}] + 0,8 \\ &\text{alebo} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Hodnota vápnika v sére korigovaného} \\ \text{vzhl'adom na albumín (mg/dl)} &= \text{vápnik v sére (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}] \end{aligned}$$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 až 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zväžiť opakovanú liečbu.

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie počas 2 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poruchy funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania (pozri časť 5.2):

Klírens kreatinínu (ml/min.)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s CLCr < 50 ml/min.

Starší ľudia (> 65 rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Iasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje. (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Obsah injekčnej liekovky sa má použiť nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí – pridáva sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 15 minút. Pozri tiež vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorom – pridáva sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 2 hodiny.

Len na jednorazové použitie. Použiť sa má len číry roztok, ktorý neobsahuje žiadne čiastočky. Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Iasibon infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Iasibonom v prípade kostných metastáz sa má účinne liečiť hypokalcémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok.

U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou. Pri podávaní intravenózne injekcie Iasibonu má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti / alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, užívajúcich ibandronát na onkologické indikácie, 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 ibandronátom 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 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 lasibonu.

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 lasibonom 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 chemoterapia 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 suprakondylárnu časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín.

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

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

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. laktovej kosti a pľšťaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodomálnu bolesť. Pri zlomenine laktovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie

(pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe klinických štúdií sa nedokázal vplyv dlhodobej liečby Iasibonom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Iasibonom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka (pozri časť 4.2)..

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou neexistujú žiadne osobitné odporúčania pre dávku vzhľadom na chýbajúce klinické údaje (pozri časť 4.2)..

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhania sa má predísť nadmernej hydratácii.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

U pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Iasibon obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečenevého cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečenevý cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má taktiež venovať možnej simultánnej hypomagnezémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Iasibon nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Iasibon sa nemá používať počas dojčenia.

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 Iasibon nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/ šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečba hyperkalcémie indukovanej nádorom je najčastejšie sprevádzaná zvýšením telesnej teploty. Menej často sa zaznamenalo zníženie sérového vápnika pod dolnú hranicu normy (hypokalcémia). Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špecifická liečba a symptómy ustúpia po niekoľkých hodinách/dňoch.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami liečbu najčastejšie sprevádzal pocit slabosti s následným zvýšením telesnej teploty a bolesťou hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek zo štúdií fázy III (liečba hyperkalcémie indukovanej nádorom: 311 pacientov liečených 2 mg alebo 4 mg kyseliny ibandronovej; Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 152 pacientov liečených 6 mg kyseliny ibandronovej) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené po intravenóznom podaní kyseliny ibandronovej

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	cystitída, vaginitída, ústna kandidóza			
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov		benígne novotvary kože			
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, krvná dyskrázia			
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita†, brochospazmus† angioedém†, anafylaktická reakcia/šok†**	exacerbácia astmy
Poruchy endokrinného systému	porucha funkcie prištítnych teliesok				
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokalciémia**	hypofosfatémia			
Psychické poruchy		porucha spánku, úzkosť, emočná labilita			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, dyzgeúzia (porucha chuti)	cerebrovaskulárna porucha, lézia nervových koreňov, amnézia, migréna, neuralgia, hypertónia, hyperestézia, parestézia, cirkumorálna parosmia			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu		strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	ramienkový blok	ischémia myokardu, kardiovaskulárna porucha, palpitácie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngitída	pľúcny edém, stridor			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, dyspepsia, gastrointestinálna bolesť, ochorenie zubov	gastroenteritída, gastritída, ulcerácie v ústach, cheilitída			
Poruchy pečene a žľových ciest			cholelitiáza		
Porucha kože a podkožného tkaniva	porucha kože, ekchymóza	vyrážka, alopecia		Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	osteoartritída, myalgia, artralgia, porucha kĺbov, bolesť kostí		atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) †	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču, cysty obličky			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť v panve			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, ochorenie podobné chrípke**, periférny edém, asténia, pocit smädu	hypotermia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatinínu	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, úbytok hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		poranenie, bolesť v mieste podania injekcie			

**Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Ochorenie podobné chrípke

Vyskytol sa syndróm podobný chrípke prejavujúci sa horúčkou, zimnicou, bolesťou kostí a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nebola potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpili v priebehu niekoľkých hodín/dní.

Osteonekróza čeľuste

Boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápaly 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 intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

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

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou intoxikáciou lasibonom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať. Klinicky významná hypokalcémia sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05B A 06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Klinické štúdie zamerané na hyperkalciémiu pri malígnom ochorení dokázali, že inhibičný účinok kyseliny ibandronovej na osteolýzu vyvolanú nádorom a najmä na hyperkalciémiu vyvolanú nádorom je charakterizovaný poklesom hladiny vápnika v sére a nižším vylučovaním vápnika do moču.

V dávkovom rozmedzí, ktoré je odporúčané na liečbu, sa v klinických štúdiách získali nasledujúce údaje o odpovedi na liečbu spolu s intervalmi spoľahlivosti u pacientov s východiskovými hodnotami vápnika v sére korigovanými na albumín $\geq 3,0$ mmol/l po primeranej rehydratácii.

Dávka kyseliny ibandronovej	% pacientov s odpoveďou	90 % interval spoľahlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U týchto pacientov sa pri uvedenom dávkovaní pohyboval priemerný čas do dosiahnutia normokalcémie medzi 4 a 7 dňami. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) bol 18 – 26 dní.

Klinické štúdie zamerané na prevenciu skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný vplyv na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených kyselinou ibandronovou 6 mg podávanou intravenózne, bola stanovená v III. fáze kontrolovanej štúdie s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (158 pacientok) alebo 6 mg kyseliny ibandronovej (154 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (skeletal morbidity period rate, SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (skeletal related events, SREs) ako jednotlivé zlôžky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy započítali len raz. Údaje z tejto štúdie dokázali významný úžitok intravenózne kyseliny ibandronovej 6 mg oproti placebu

pri redukcii SREs meraných mierou SMPR upravenou vzhľadom na čas ($p = 0,004$). Kyselina ibandronová 6 mg významne znížila počet SREs a v porovnaní s placebom sa riziko vzniku SREs znížilo o 40 % (relatívne riziko 0,6; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 158	Kyselina ibandronová 6 mg n = 154	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Počet udalostí (na pacienta)	3,64	2,65	$p = 0,025$

Relatívne riziko SRE	-	0,60	p = 0,003
----------------------	---	------	-----------

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri intravenózne podávanej kyseliny ibandronovej 6 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík. Zníženie kvality života bolo významne menšie u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom. Súhrn týchto sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 158	Kyselina ibandronová 6 mg n = 154	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,21	- 0,28	p < 0,001
Používanie analgetík*	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života*	- 45,4	- 10,3	p = 0,004

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

U pacientov liečených kyselinou ibandronovou sa pozoroval značný pokles urinárnych markerov resorpcie kosti (pyridinolín a deoxypyridinolín), ktorý bol štatisticky významný v porovnaní s placebom.

V štúdiu u 130 pacientov s rakovinou prsníka s metastázami sa porovnala bezpečnosť kyseliny ibandronovej podávanej formou infúzie trvajúcej viac ako 1 hodinu alebo 15 minút. Nepozoroval sa žiaden rozdiel v indikátoroch funkcie obličiek. Celkový profil nežiaducich udalostí kyseliny ibandronovej po 15-minútovej infúzii sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom po dlhších časoch podávania infúzie a neidentifikovali sa žiadne nové bezpečnostné problémy súvisiace s použitím 15-minútového času podávania infúzie.

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť lasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre sú po 2 hodinách infúzie 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronovej úmerné dávke.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní. Keď bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne raz za 4 týždne počas 48 týždňov pacientom s kostnými metastázami, nepozorovala sa žiadna systémová akumulácia.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60v% z celkového klírnsu a súvisí s klírnsom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírnsom je zrejmé v dôsledku absorpcie 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 P 450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P 450 u potkanov.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Expozícia kyseline ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek súvisí s klírnsom kreatinínu (CLcr). U jedincov s ťažkou formou poruchy funkcie obličiek (priemerný odhadovaný CLcr = 21,2 ml/min), sa k dávke prispôsobená priemerná AUC_{0-24h} zvýšila o 110 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. V klinickej štúdiu zameranej na farmakológiu, WP18551, sa po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 6 mg (formou 15-minútovej infúzie) priemerná hodnota AUC_{0-24} zvýšila o 14 % u jedincov s miernym (priemerný odhadovaný CLcr = 68,1 ml/min) a o 86 % u jedincov so stredne ťažkou (priemerný odhadovaný CLcr = 41,2 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (priemerný odhadovaný CLcr = 120 ml/min). Priemerná hodnota C_{max} sa nezvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zvýšila sa o 12 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek (CLcr $\geq$ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr $\geq$ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

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 nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírnsu kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Iasibonu u pacientov mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba po dávkach považovaných za dostatočne vyššie než je maximálna dávka u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita

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

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížil fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Nátriumacetát
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Iasibon infúzny koncentrát má riediť len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy.

Iasibon sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky
Po rekonštitúcii: 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením.

Po nariedení: Uchovávajú sa pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho užívateľ je zodpovedný za podmienky a dĺžku uchovávaní pred použitím, ktorá by za normálnych okolností nemala presiahnuť 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak nariadenie neprebehlo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iasibon 2 mg je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1 ampulky (4 ml sklenená ampulky typu I).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.
Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. januára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 6 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný, číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Iasibon je indikovaný u dospelých na

- prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami
- liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom s metastázami alebo bez metastáz

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Iasibonom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Prevenia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčaná dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg lieku, ktorý sa podáva formou intravenózneho inžekcie každé 3 až 4 týždne.

Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Kratší (t.j. 15 min) čas podávania infúzie sa má použiť len u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje charakterizujúce použitie kratšieho času podávania infúzie u pacientov, u ktorých je hodnota klirensu kreatinínu nižšia ako 50 ml/min.

Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy časť *Pacienti s poruchou funkcie obličiek* (pozri časť 4.2) kvôli odporúčaniam o dávkovaní a podávaní.

Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Pred liečbou Iasibonom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zväžiť stupeň hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s osteolytickými kostnými metastázami si vyžadujú nižšie dávky ako pacienti s humorálnym typom hyperkalciémie. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

*Poznámka: koncentrácia vápnika v sére korigovaná vzhľadom na albumín sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

$$\begin{aligned} \text{Hodnota vápnika v sére korigovaného} \\ \text{vzhľadom na albumín (mmol/l)} &= \text{vápnik v sére (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumín(g/l)}] + 0,8 \\ &\text{alebo} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Hodnota vápnika v sére korigovaného} \\ \text{vzhľadom na albumín (mg/dl)} &= \text{vápnik v sére (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}] \end{aligned}$$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 až 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zväžiť opakovanú liečbu.

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie počas 2 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania (pozri časť 5.2):

Klírens kreatinínu (ml/min.)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s CLCr < 50 ml/min.

Starší ľudia (> 65 rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2)..

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Iasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje. (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Obsah injekčnej liekovky sa má použiť nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí – pridáva sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 15 minút. Pozri tiež vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorom – pridáva sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 2 hodiny.

Len na jednorazové použitie. Použiť sa má len číry roztok, ktorý neobsahuje žiadne čistočky. Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Iasibon infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Iasibonom v prípade kostných metastáz sa má účinne liečiť hypokalcémiu a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok.

U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Pri podávaní intravenózne injekcie Iasibonu má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti / alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, užívajúcich ibandronát na onkologické indikácie, 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 ibandronátom 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 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 lasibonu.

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 lasibonom 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 chemoterapia 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 suprakondylárnu časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín.

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

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

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. lakťovej kosti a pľšťaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodomálnu bolesť. Pri zlomenine lakťovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri

časť 4.8).

Pacienti s poporuchou funkcie obličiek

Na základe klinických štúdií sa nedokázal vplyv dlhodobej liečby Iasibonom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Iasibonom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou neexistujú žiadne osobitné odporúčenia pre dávku vzhľadom na chýbajúce klinické údaje (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhania sa má predísť nadmernej hydratácii.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

U pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Iasibon obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke, to znamená, že je v podstate bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my 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.

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má taktiež venovať možnej simultánnej hypomagnezémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Iasibon nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Iasibon sa nemá používať počas dojčenia.

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 Iasibon nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce účinky sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečbu hyperkalcémie indukovanej nádorom je najčastejšie sprevádzaná zvýšením telesnej teploty. Menej často sa zaznamenalo zníženie sérového vápnika pod dolnú hranicu normy (hypokalcémia). Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špecifická liečba a symptómy ustúpia po niekoľkých hodinách/dňoch.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami liečbu najčastejšie sprevádzal pocit slabosti s následným zvýšením telesnej teploty a bolesťou hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek zo štúdií fázy III (liečba hyperkalcémie indukovanej nádorom: 311 pacientov liečených 2 mg alebo 4 mg kyseliny ibandronovej; Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 152 pacientov liečených 6 mg kyseliny ibandronovej) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené po intravenóznom podaní kyseliny ibandronovej

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	cystitída, vaginitída, ústna kandidóza			
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov		benígne novotvary kože			
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, krvná dyskrázia			
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita†, brochospazmus† angioedém†, anafylaktická reakcia/šok†**	exacerbácia astmy
Poruchy endokrinného systému	porucha funkcie prištítnych teliesok				
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokalciémia**	hypofosfatémia			
Psychické poruchy		porucha spánku, úzkosť, emočná labilita			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, dyzgeúzia (porucha chuti)	cerebrovaskulárna porucha, lézia nervových koreňov, amnézia, migréna, neuralgia, hypertónia, hyperestézia, parestézia, cirkumorálna parosmia			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy oka	katarakta		zápal oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	ramienko vý blok	ischémia myokardu, kardiovaskulárna porucha, palpitácie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngitída	pľúcny edém, stridor			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, dyspepsia, gastrointestinálna bolesť, ochorenie zubov	gastroenteritída, gastritída, ulcerácie v ústach, cheilitída			
Poruchy pečene a žlčových ciest			cholelitiáza		
Porucha kože a podkožného tkaniva	porucha kože, ekchymóza	vyrážka, alopecia		Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	osteoartritída, myalgia, artralgia, porucha kĺbov, bolesť kostí		atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)†	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču, cysty obličky			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť v panve			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, ochorenie podobné chrípke**, periférny edém, asténia, pocit smädu	hypotermia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatinínu	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, úbytok hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		poranenie, bolesť v mieste podania injekcie			

**Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Ochorenie podobné chrípke

Vyskytol sa syndróm podobný chrípke prejavujúci sa horúčkou, zimnicou, bolesťou kostí a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nebola potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpili v priebehu niekoľkých hodín/dní.

Osteonekróza čeľuste

Boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

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

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou intoxikáciou lasibonom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať. Klinicky významná hypokalcémia sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05B A 06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Klinické štúdie zamerané na hyperkalciémiu pri malígnom ochorení dokázali, že inhibičný účinok kyseliny ibandronovej na osteolýzu vyvolanú nádorom a najmä na hyperkalciémiu vyvolanú nádorom je charakterizovaný poklesom hladiny vápnika v sére a nižším vylučovaním vápnika do moču.

V dávkovom rozmedzí, ktoré je odporúčané na liečbu, sa v klinických štúdiách získali nasledujúce údaje o odpovedi na liečbu spolu s intervalmi spoľahlivosti u pacientov s východiskovými hodnotami vápnika v sére korigovanými na albumín $\geq 3,0$ mmol/l po primeranej rehydratácii.

Dávka kyseliny ibandronovej	% pacientov s odpoveďou	90 % interval spoľahlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U týchto pacientov sa pri uvedenom dávkovaní pohyboval priemerný čas do dosiahnutia normokalcémie medzi 4 a 7 dňami. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) bol 18 – 26 dní.

Klinické štúdie zamerané na prevenciu skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný vplyv na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených kyselinou ibandronovou 6 mg podávanou intravenózne, bola stanovená v III. fáze kontrolovanej štúdie s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (158 pacientok) alebo 6 mg kyseliny ibandronovej (154 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (skeletal morbidity period rate, SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (skeletal related events, SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy započítali len raz. Údaje z tejto štúdie dokázali významný úžitok intravenózne kyseliny ibandronovej 6 mg oproti placebu

pri redukcii SREs meraných mierou SMPR upravenou vzhľadom na čas ($p = 0,004$). Kyselina ibandronová 6 mg významne znížila počet SREs a v porovnaní s placebom sa riziko vzniku SREs znížilo o 40 % (relatívne riziko 0,6; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 158	Kyselina ibandronová 6 mg n = 154	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Počet udalostí (na pacienta)	3,64	2,65	$p = 0,025$

Relatívne riziko SRE	-	0,60	p = 0,003
----------------------	---	------	-----------

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri intravenózne podávanej kyseliny ibandronovej 6 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík. Zníženie kvality života bolo významne menšie u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom. Súhrn týchto sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 158	Kyselina ibandronová 6 mg n = 154	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,21	- 0,28	p < 0,001
Používanie analgetík*	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života*	- 45,4	- 10,3	p = 0,004

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

U pacientov liečených kyselinou ibandronovou sa pozoroval značný pokles urinárnych markerov resorpcie kosti (pyridinolín a deoxypyridinolín), ktorý bol štatisticky významný v porovnaní s placebom.

V štúdiu u 130 pacientov s rakovinou prsníka s metastázami sa porovnala bezpečnosť kyseliny ibandronovej podávanej formou infúzie trvajúcej viac ako 1 hodinu alebo 15 minút. Nepozoroval sa žiaden rozdiel v indikátoroch funkcie obličiek. Celkový profil nežiaducich udalostí kyseliny ibandronovej po 15-minútovej infúzii sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom po dlhších časoch podávania infúzie a neidentifikovali sa žiadne nové bezpečnostné problémy súvisiace s použitím 15-minútového času podávania infúzie.

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť lasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre sú po 2 hodinách infúzie 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronovej úmerné dávke.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní. Keď bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne raz za 4 týždne počas 48 týždňov pacientom s kostnými metastázami, nepozorovala sa žiadna systémová akumulácia.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírensom je zrejme v dôsledku absorpcie 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 P 450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P 450 u potkanov.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Expozícia kyseline ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek súvisí s klírensom kreatinínu (CLcr). U jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (priemerný odhadovaný CLcr = 21,2 ml/min), sa k dávke prispôbená priemerná AUC_{0-24h} zvýšila o 110 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. V klinickej štúdiu zameranej na farmakológiu, WP18551, sa po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 6 mg (formou 15-minútovej infúzie) priemerná hodnota AUC_{0-24} zvýšila o 14 % u jedincov s miernym (priemerný odhadovaný CLcr = 68,1 ml/min) a o 86 % u jedincov so stredne ťažkým (priemerný odhadovaný CLcr = 41,2 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (priemerný odhadovaný CLcr = 120 ml/min). Priemerná hodnota C_{max} sa nezvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zvýšila sa o 12 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr $\geq$ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr $\geq$ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

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 nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Iasibonu pacientami mladšími ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba po dávkach považovaných za dostatočne vyššie než je maximálna dávka u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita

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

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížil fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Nátriumacetát
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Iasibon infúzny koncentrát má riediť len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy.

Iasibon sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky
Po rekonštitúcii: 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením.

Po nariedení: Uchovávajú sa pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho užívateľ je zodpovedný za podmienky a dĺžku uchovávania pred použitím, ktorá by za normálnych okolností nemala presiahnuť 24 hodín pri 2°C – 8°C, ak nariadenie neprebehlo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iasibon 6 mg je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1, 5 a 10 injekčných liekoviek (9 ml sklenená injekčná liekovka typu I s bromobutylovou gumovou zátkou).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.
Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. januára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Obsahuje 0,86 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele okrúhle bikonvexné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Iasibon je indikovaný u dospelých na prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Iasibonom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 50 mg filmom obalená tableta denne.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov so stredne ťažkou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) sa odporúča úprava dávkovania na jednu 50 mg filmom obalenú tabletu každý druhý deň (pozri časť 5.2).

U pacientov s ťažkou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sa odporúča dávka jedna 50 mg filmom obalená tableta raz týždenne. Pozri vyššie uvedené pokyny pre dávkovanie.

Starší ľudia (> 65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Iasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Iasibon tablety sa majú užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) a pred prvým jedlom alebo nápojom. Pred užitím Iasibonu tablet sa má vyhnúť liekom a doplnkom výživy (vrátane vápnika). Po užití tablety sa nemá jesť najmenej 30 minút. Počas liečby Iasibonom sa môže kedykoľvek piť voda (pozri časť 4.5). Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. V prípade obavy z vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť plným pohárom vody (180 až 240 ml), pričom pacient stojí alebo sedí vo vzpriamenej polohe.
- Po užití Iasibonu pacient nemá 60 minút ležať.
- Pacient nemá tabletu žuvať, cmúľať alebo drviť kvôli možnej orofaryngálnej ulcerácii.
- Iasibon sa má zapíjať len vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Iasibonom sa má účinne liečiť hypokalcémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

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 Iasibon podáva pacientom s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientov dostávajúcich liečbu perorálnymi bisfosfonátmi boli hlásené nežiaduce udalosti ako ezofagitída, vredy a erózie pažeráka, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a vyžiadali si hospitalizáciu; zriedkavo boli spojené s krvácaním alebo po nich došlo k striktúre či perforácii pažeráka. Riziko závažných ezofágových nežiaducich udalostí sa zdá vyššie u pacientov, ktorí nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktorí naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacienti majú venovať zvýšenú pozornosť pokynom o dávkovaní a majú byť schopní ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všímať akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientov treba upozorniť, aby prestali užívať Iasibon a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich

rozvinie dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou alebo sa objaví pálenie záhy, prípadne sa pálenie záhy zhorší.

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

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sú spájané s podráždením gastrointestinálneho traktu, je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, užívajúcich ibandronát na onkologické indikácie, 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 ibandronátom 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, komorbidita (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 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 lasibonu.

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 lasibonom 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 chemoterapia 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 zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

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

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov-boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. lakt'ovej kosti a píšťaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine lakt'ovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie ([pozri časť 4.8](#)).

Funkcia obličiek

Klinických štúdií nedokázali vplyv dlhodobej liečby Iasibonom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Iasibonom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka.

Zriedkavé dedičné poruchy

Tablety Iasibonu obsahujú laktózu, a preto sa nemajú podávať pacientom so zriedkavou dedičnou poruchou intolerancie galaktózy, pri celkovej deficícii laktázy alebo malabsorpcii glukózy-galaktózy.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

Opatrnosť je potrebná u pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie liek - jedlo

Výrobky obsahujúce vápnik a ďalšie multivalentné katióny (ako hliník, horčík, železo) vrátane mlieka a inej potravy pravdepodobne narušajú absorpciu tabliet Iasibonu. Preto po perorálnom užití lieku musí byť prestávka medzi príjmom lieku a takých výrobkov vrátane potravy najmenej 30 minút.

Keď boli tablety Iasibonu podané 2 hodiny po bežnom jedle, jeho biologická dostupnosť bola znížená približne o 75 %. Preto sa odporúča, aby sa tablety užívali ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) a po prijatí dávky sa nemá jesť najmenej 30 minút ([pozri časť 4.2](#)).

Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečenevého cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečenevý cytochrómový systém P450 u potkanov ([pozri časť 5.2](#)). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

H₂ antagonisty alebo iné lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka

U zdravých mužov - dobrovoľníkov a u žien po menopauze intravenózne ranitidín spôsobil zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o asi 20 % (čo je v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej), pravdepodobne následkom zníženej acidity žalúdka. Avšak keď sa Iasibon podáva s H₂-antagonistami alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sú spájané s podráždením gastrointestinálneho traktu, je pri súbežnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Aminoglykozidy

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má venovať možnej simultánnej hypomagnezémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Iasibon nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Iasibon sa nemá používať počas dojčenia.

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 Iasibon nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, podráždenie gastrointestinálneho traktu a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečba bola najčastejšie spojená so znížením hladiny vápnika v sére pod normálny rozsah (hypokalciémia), po ktorom nasledovala dyspepsia.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií z 2 pivotných štúdií III fázy. Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 286 pacientov liečených 50 mg perorálne podávaného kyseliny ibandronovej) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pre perorálne podanie kyseliny ibandronovej

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Porucha krvi a lymfatického systému		anémia			
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita† brochospazmus† angioedém†, anafylaktická reakcia/šok†**	exacerbácia astmy
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokalciémia**				
Poruchy nervového systému		parestézia, dyzgeúzia (porucha chuti)			
Poruchy oka			zápal oka†**		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	ezofagitída, bolesť brucha, dyspepsia, nauzea	hemorágia, duodenálny vred, gastritída, dysfágia, sucho v ústach			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus		Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) †	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest		azotémia (urémia)			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	bolesť na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, slabosť, bolesť			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina paratyroidného hormónu v krvi			

**Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Osteonekróza čeľuste

Boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

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 sú dostupné žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania Iasibonom. Avšak perorálne predávkovanie môže mať za následok ťažkosti v hornej časti gastrointestinálneho traktu, napríklad žalúdočné ťažkosti, pálenie záhy, ezofagitídu, gastritídu alebo vredy. Má sa podať mlieko alebo antacidá, ktoré viažu Iasibon. Kvôli riziku 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, bisfosfonát, ATC kód: M05B A 06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný účinok na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevenčia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených kyselinou ibandronovou 50 mg (tablety), bola stanovená v III. fáze kontrolovaných štúdií s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (277 pacientok) alebo 50 mg kyseliny ibandronovej (287 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (skeletal morbidity period rate, SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (skeletal related events, SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy v ktoromkoľvek 12-týždňovom období započítali len raz. Spoločné údaje z týchto štúdií dokázali

významný úžitok kyseliny ibandronovej 50 mg podávanej perorálne oproti placebo pri redukcii SREs meraných mierou SMPR ($p = 0,041$). Tiež sa znížilo riziko rozvoja SREs u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom, a to o 38 % (relatívne riziko 0,62; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 277	Kyselina ibandronová 50 mg n = 287	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Relatívne riziko SRE	-	0,62	$p = 0,003$

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri podávaní kyseliny ibandronovej 50 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík v porovnaní s placebom. Zníženie kvality života a WHO stav výkonnosti boli významne menšie u pacientov liečených kyselinou ibandronovou v porovnaní s placebom. Koncentrácie markera CTx (C-terminálny telopeptid uvoľnený z kolagénu typu I) kostnej resorpcie v moči boli významne znížené u skupiny pacientov užívajúcej kyselinu ibandronovú v porovnaní s placebom. Toto zníženie hladín CTx v moči významne korelovalo s primárnym konečným výsledkom účinnosti SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 277	Kyselina ibandronová 50 mg n = 287	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Používanie analgetík*	0,85	0,60	$p = 0,019$
Kvalita života*	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
Skóre výkonnosti WHO*	0,54	0,33	$p = 0,008$
Hladina CTx v moči**	10,95	-77,32	$p = 0,001$

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

** Stredná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť Iasibonu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia kyseliny ibandronovej v hornej časti gastrointestinálneho traktu je po perorálnom podaní rýchla. Maximálne pozorované koncentrácie v plazme sa dosiahli do 0,5 až 2 hodín (priemerne po 1 hodine) pri podávaní nalačno a absolútna biologická dostupnosť bola okolo 0,6 %. Rozsah absorpcie je oslabený súčasným prijímaním potravy alebo nápojov (okrem vody). Keď sa kyselina ibandronová podáva s raňajkami, jej biologická dostupnosť je znížená asi o 90 % v porovnaní s biologickou

dostupnosťou zistenou u pacientov, ktorí Iasibon užívali nalačno. Keď sa liek užije 30 minút pred jedlom, zníženie biologickej dostupnosti je približne o 30 %. Keď sa kyselina ibandronová užije 60 minút pred jedlom, jej biologická dostupnosť nie je významne znížená.

Biologická dostupnosť bola znížená približne o 75 %, keď sa tablety Iasibonu podali 2 hodiny po jedle. Preto sa odporúča tablety užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po jedle) a po užití dávky sa nemá jesť najmenej 30 minút (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Absorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej sa vylučuje z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 – 50 %) a zvyšok sa eliminuje bez zmeny obličkami. Neabsorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej je eliminovaná bez zmeny stolicou.

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírensom je zrejme v dôsledku absorpcie 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 u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poškodenia funkcie obličiek je expozícia kyseline ibandronovej úmerná klírensu kreatinínu (CL_{cr}). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} ≤ 30 ml/min), ktorí prijímali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej denne počas 21 dní, sa zistili 2 - 3-krát vyššie koncentrácie v plazme ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CL_{cr} ≥ 80 ml/min). Celkový klírens kyseliny ibandronovej bol znížený na 44 ml/min u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so 129 ml/min u jedincov s normálnou funkciou obličiek. U

pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je potrebné upraviť dávkovanie. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

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 nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní lasibonu pacientami mladšími ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba po dávkach považovaných za dostatočne vyššie než je maximálna dávka u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita

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

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne alebo perorálne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížil fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Povidón

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Predželatinovaný kukuričný škrob

Glycerol-dibehenát

Koloidný oxid kremičitý

Obal tablety:

Monohydrát laktózy
Makrogol 4000
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý E171

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iasibon 50 mg filmom obalené tablety sa dodávajú v polyamid/Al/PVC – hliníkových blistroch v baleniach po 3, 6, 9, 28 alebo 84 tabliet, v kartónovej škatuľke.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.
Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. januára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Infúzny koncentrát

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Filmom obalená tableta

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

a

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
693 00 Sapes, Rodopi
Grécko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 1 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 1 ml koncentrátu obsahuje 1 mg kyseliny ibandronovej (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, kyselina octová (99 %), natriumacetát a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie, formou infúzie po nariedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením. Po nariedení je infúzny roztok stabilný 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Iasibon 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
AMPULKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Iasibon 1 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 2 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 2 ml koncentrátu obsahuje 2 mg kyseliny ibandronovej (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, kyselina octová (99%), natriumacetát a voda na injekcie.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie, formou infúzie po nariedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením Po nariedení je infúzny roztok stabilný 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Iasibon 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
AMPULKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Iasibon 2 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 6 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 6 ml koncentrátu obsahuje 6 mg kyseliny ibandronovej (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, kyselina octová (99%), natriumacetát a voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie formou infúzie po nariadení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením. Po nariedení je infúzny roztok stabilný 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Iasibon 6 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Iasibon 6 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Iasibon 50 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tablety obsahujú aj laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
3 filmom obalené tablety
6 filmom obalených tabliet
9 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Tablety necmúľajte, nehryzte ani nedrvtvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Iasibon 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Iasibon 50 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandronová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon
Ut
Str
Štv
Pia
Sob
Ned

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Iasibon 1 mg infúzny koncentrát kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Iasibon
3. Ako sa Iasibon podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iasibon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa

Iasibon obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Iasibon sa používa u dospelých a bol vám predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje "ako kostné metastázy").

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
- Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním)

Iasibon môže byť taktiež predpísaný, ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru.

Iasibon účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vám podajú Iasibon

Iasibon vám nesmú podať

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku, (uvedených v časti 6)
- ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, tento liek vám nesmú podať. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než vám podajú Iasibon.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí užívali ibandronát, sa v hláseniach po uvedení lieku veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Predtým ako liek užijete, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečená bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste šli pred začatím liečby Iasibonom na preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Iasibonom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodoboliečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (laktovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako vám podajú Iasibon obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický na akékoľvek iné bisfosfonáty
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D, vápnika alebo akýchkoľvek iných minerálov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť váš denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandronovou podávanou do žily.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenanie alebo opuch tváre, vyrážka na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite vášho lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

Deti a dospievajúci

Iasibon sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Iasibon

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Iasibon môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Iasibon.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak ste liečení injekčne podávaným typom antibiotika nazývaným „aminoglykozid“, napríklad gentamicínom. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Iasibon môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Iasibon vám nesmú podať, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Predtým ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Iasibon nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo, a obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojim lekárom.

Iasibon obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, to znamená, že v podstate je „bez sodíka“.

3. Ako sa podáva Iasibon

Podanie tohto lieku

- Iasibon obvykle podáva lekár alebo iný zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.
- Podáva sa formou infúzie do žily.

Počas liečby Iasibonom vám váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či vám podajú správne množstvo lieku.

Aké množstvo lieku sa podáva

Váš lekár stanoví množstvo Iasibonu, ktoré vám budú podávať, v závislosti od Vášho ochorenia. Ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila do kostí, potom odporúčaná dávka je 6 ampuliek (6 mg) každé 3-4 týždne, ako infúzia podávaná do žily počas aspoň 15 minút.

Ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru, potom odporúčaná dávka jednorazového podania sú 2 ampuliek (2 mg) alebo 4 ampuliek (4 mg), v závislosti od závažnosti vášho ochorenia. Tento liek sa podáva ako infúzia do žily viac ako dve hodiny. O opakovanom podávaní sa môže uvažovať v prípade nedostatočnej odpovede, alebo ak sa vaša choroba znovu objaví.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže upraviť dávku a dĺžku trvania infúzie do žily.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, v bedrovom kĺbe alebo v slabine. Môžete mať skoré prejavy možnej atypickej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb)

- bolesť alebo podráždenie v ústach alebo v čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekrózou (odumretím kostného tkaniva) čeľustnej kosti)).
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu (pozri časť 2)
- závažné nežiaduce kožné reakcie
- bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu choroby, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú počas niekoľkých hodín alebo dní. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- zvýšenie telesnej teplotybolesť žalúdka alebo brucha, tráviace ťažkosti, pocit choroby, vracanie alebo hnačka
- nízke hladiny vápnika alebo fosfátov v krvi
- zmeny vo výsledkoch krvných testov ako je zvýšená hladina GMT(gama-glutamyltransferáza) alebo zvýšená hladina kreatinínu
- problém so srdcovým rytmom nazývaným “ramienkový blok ”
- bolesť kostí a svalov
- bolesť hlavy, pocitovanie závratu alebo slabosti
- pocit smädu, bolesť v hrdle, zmeny vo vnímaní chuti
- opuchnuté nohy alebo chodidlá
- bolestivé kĺby, artritída (zápal kĺbov) alebo iné problémy s kĺbmi
- problémy s prístítnymi telieskami
- tvorba krvných podliatin
- infekcie
- problém s očami nazývaný šedý zákal
- kožné problémyproblémy so zubami

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras alebo chvenie
- priveľký pokles telesnej teploty (podchladenie)
- chorobný stav postihujúci krvné cievy v mozgu, nazývaný „mozgovocievna porucha“
- problémy so srdcom a krvným obehom (vrátane búšenia srdca, srdcového infarktu, zvýšeného krvného tlaku a kŕčových žíl)
- zmeny počtu krviniek (málokrvnosť)
- vysoká hladina alkalickéj fosfatázy v krvi
- nahromadenie tekutiny a opuch [„lymfedém“ = opuch podmienený nahromadením miazgy (lymfy)]
- tekutina v pľúcach
- problémy so žalúdkom, ako napríklad „gastroenteritída“ (zápal sliznice žalúdka a tenkého čreva) alebo „gastritída“ (zápal sliznice žalúdka)
- žlčové kamene
- neschopnosť močiť, zápal močového mechúra
- migréna
- bolesť nervov, poškodený nervový koreň

- strata sluchu
- zvýšená citlivosť na zvuk alebo dotyk, zlepšené vnímanie chuti alebo zmeny čuchu
- ťažkosti s prehĺtaním
- vredy v ústach, opuchnuté pery („cheilitída“), aftózny zápal sliznice dutiny ústnej (drobné vriedky so začervenaním ich okolia v dutine ústnej vyvolané kvasinkami)
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky okolo úst
- bolesť v panve, výtok z pošvy, svrbenie alebo bolesť pošvy
- nezhubný kožný nádor
- strata pamäti
- problémy so spánkom, pocit úzkosti, citová nestabilita, alebo výkyvy nálady
- vypadávanie vlasov
- bolesť alebo ranka v mieste podania injekcie
- chudnutie
- obličková cysta (váčok s obsahom tekutiny).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Iasibon

- Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Po nariadení je infúzny roztok stabilný počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje čiastočky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Iasibon obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandronová. Jedna injekčná liekovka s obsahom 1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová (99%), trihydrát octanu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Iasibon a obsah balenia

Iasibon je bezfarebný, číry roztok.

Iasibon 1 mg je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1 ampulku (2 ml sklenená ampulka typu I).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Výrobca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6

153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

България
Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Norge
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Italia

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Dávkovanie: Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčané dávkovanie pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg, ktoré sa podávajú intravenózne každé 3 – 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania:

Klírens kreatinínu (ml/min.)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dávkovanie: Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorovým procesom

Iasibon sa obvyčajne podáva v nemocnici. Dávku stanoví lekár po zvážení nasledujúcich faktorov.

Pred liečbou Iasibonom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň hyperkalcémie ako aj druh nádorového ochorenia. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

* Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované vzhľadom na albumín sa vypočítajú nasledujúcim spôsobom:

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mmol/l) = Vápnik v sére (mmol/l) – $[0,02 \times \text{albumín (g/l)}] + 0,8$

alebo

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mg/dl) = Vápnik v sére (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Spôsob a cesta podávania

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózneho infúzie.

Za týmto účelom sa obsah injekčnej liekovky používa nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami - pridá sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 100 ml 5 % roztoku glukózy, pričom dĺžka infúzie je aspoň 15 minút. Pozri aj vyššie uvedenú časť s dávkovaním pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom - pridá sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia trvá minimálne 2 hodiny.

Poznámka:

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Iasibon infúzny koncentrát má riediť len izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Iasibon infúzny koncentrát sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

Nariedené roztoky sú určené na jednorazové použitie. Podat' sa majú len číre roztoky, ktoré neobsahujú žiadne častice.

Nariedený roztok sa odporúča podať okamžite (pozri bod 5 tejto písomnej informácie „Ako uchovávať Iasibon“).

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózneho infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Iasibon infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Frekvencia podávania

Pri liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom sa Iasibon infúzny koncentrát podáva formou jednorazovej infúzie.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa Iasibon podáva formou infúzie v 3 – 4 týždňových intervaloch.

Dĺžka liečby

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Pacientom s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa má Iasibon vo forme infúzie podávať každé 3 – 4 týždne. V klinických štúdiách liečba trvala až 96 týždňov.

Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou otravou Iasibonom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať.

Klinicky významná hypokalciémia (veľmi nízke hladiny vápnika v sére) sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

Písomná informácia pre používateľa

Iasibon 2 mg infúzny koncentrát kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Iasibon
3. Ako sa Iasibon podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iasibon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa

Iasibon obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Iasibon sa používa u dospelých a bol vám predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako “kostné metastázy”)

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
- Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním)

Iasibon môže byť taktiež predpísaný, ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru.

Iasibon účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí..

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vám podajú Iasibon

Iasibon vám nesmú podať

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku, (uvedených v časti 6)
- ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, tento liek vám nesmú podať. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než vám podajú Iasibon.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí užívali ibandronát, sa v hláseniach po uvedení lieku veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Predtým ako liek užijete, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečená bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste šli pred začatím liečby Iasibonom na preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Iasibonom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodobobo liečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (laktovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako vám podajú Iasibon obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický na akékoľvek iné bisfosfonáty
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D, vápnika alebo akýchkoľvek iných minerálov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť váš denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandronovou podávanou do žily.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenanie alebo opuch tváre, vyrážka na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite vášho lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

Deti a dospievajúci

Iasibon sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Iasibon

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Iasibon môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Iasibon.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak ste liečení injekčne podávaným typom antibiotika nazývaným „aminoglykozid“, napríklad gentamicínom. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Iasibon môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Iasibon vám nesmú podať, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Predtým ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Iasibon nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo, a obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojim lekárom.

Iasibon obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, to znamená, že v podstate je „bez sodíka“.

3. Ako sa podáva Iasibon

Podanie tohto lieku

- Iasibon obvykle podáva lekár alebo iný zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.
- Podáva sa formou infúzie do žily.

Počas liečby Iasibonom vám váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či vám podajú správne množstvo lieku.

Aké množstvo lieku sa podáva

Váš lekár stanoví množstvo Iasibonu, ktoré vám budú podávať, v závislosti od Vášho ochorenia.

Ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila do kostí, potom odporúčaná dávka je 3 ampuliek (6 mg) každé 3-4 týždne, ako infúzia podávaná do žily počas aspoň 15 minút.

Ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru, potom odporúčaná dávka jednorazového podania sú 1 ampulky (2 mg) alebo 2 ampuliek (4 mg), v závislosti od závažnosti vášho ochorenia.

Tento liek sa podáva ako infúzia do žily viac ako dve hodiny. O opakovanom podávaní sa môže uvažovať v prípade nedostatočnej odpovede, alebo ak sa vaša choroba znovu objaví.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže upraviť dávku a dĺžku trvania infúzie do žily.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, v bedrovom kĺbe alebo v slabine. Môžete mať skoré prejavy možnej atypickej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb)

- bolesť alebo podráždenie v ústach alebo v čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekrózou(odumretím kostného tkaniva) čeľustnej kosti)).
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu (pozri časť 2).
- závažné nežiaduce kožné reakcie
- bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu choroby, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú počas niekoľkých hodín alebo dní. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- zvýšenie telesnej teplotybolesť žalúdka alebo brucha, tráviace ťažkosti, pocit choroby, vracanie alebo hnačka
- nízke hladiny vápnika alebo fosfátov v krvi
- zmeny vo výsledkoch krvných testov ako je zvýšená hladina GMT(gama-glutamyltransferáza) alebo zvýšená hladina kreatinínu
- problém so srdcovým rytmom nazývaným “ramienkový blok ”
- bolesť kostí a svalov
- bolesť hlavy, pocitovanie závratu alebo slabosti
- pocit smädu, bolesť v hrdle, zmeny vo vnímaní chuti
- opuchnuté nohy alebo chodidlá
- bolestivé kĺby, artritída (zápal kĺbov) alebo iné problémy s kĺbmi
- problémy s prištítnymi telieskami
- tvorba krvných podliatin
- infekcie
- problém s očami nazývaný šedý zákal
- kožné problémyproblémy so zubami

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras alebo chvenie
- priveľký pokles telesnej teploty (podchladenie)
- chorobný stav postihujúci krvné cievy v mozgu, nazývaný „mozgovocievna porucha“
- problémy so srdcom a krvným obehom (vrátane búšenia srdca, srdcového infarktu, zvýšeného krvného tlaku a kľčových žíl)
- zmeny počtu krviniek (málokrvnosť)
- vysoká hladina alkalickéj fosfatázy v krvi
- nahromadenie tekutiny a opuch [„lymfedém“ = opuch podmienený nahromadením miazgy (lymfy)]
- tekutina v pľúcach
- problémy so žalúdkom, ako napríklad „gastroenteritída“ (zápal sliznice žalúdka a tenkého čreva) alebo „gastritída“ (zápal sliznice žalúdka)
- žľčové kamene
- neschopnosť močiť, zápal močového mechúra
- migréna
- bolesť nervov, poškodený nervový koreň

- strata sluchu
- zvýšená citlivosť na zvuk alebo dotyk, zlepšené vnímanie chuti alebo zmeny čuchu
- ťažkosti s prehĺtaním
- vredy v ústach, opuchnuté pery („cheilitída“), aftózny zápal sliznice dutiny ústnej (drobné vriedky so začervenaním ich okolia v dutine ústnej vyvolané kvasinkami)
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky okolo úst
- bolesť v panve, výtok z pošvy, svrbenie alebo bolesť pošvy
- nezhubný kožný nádor
- strata pamäti
- problémy so spánkom, pocit úzkosti, citová nestabilita, alebo výkyvy nálady
- vypadávanie vlasov
- bolesť alebo ranka v mieste podania injekcie
- chudnutie
- obličková cysta (váčok s obsahom tekutiny).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Iasibon

- Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Po nariadení je infúzny roztok stabilný počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje čiastočky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Iasibon obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandronová. Jedna injekčná liekovka s obsahom 2 ml infúzneho koncentráту obsahuje 2 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová (99%), trihydrát octanu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Iasibon a obsah balenia

Iasibon je bezfarebný, číry roztok.

Iasibon 2 mg je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1 ampulku (4 ml sklenená ampulka typu I).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Výrobca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6

153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

България
Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Norge
Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Italia

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Dávkovanie: Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčané dávkovanie pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg, ktoré sa podávajú intravenózne každé 3 – 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania:

Klírens kreatinínu (ml/min.)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dávkovanie: Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorovým procesom

Iasibon sa obvyčajne podáva v nemocnici. Dávku stanoví lekár po zvážení nasledujúcich faktorov.

Pred liečbou Iasibonom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň hyperkalcémie ako aj druh nádorového ochorenia. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

* Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované vzhľadom na albumín sa vypočítajú nasledujúcim spôsobom:

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mmol/l) = Vápnik v sére (mmol/l) – $[0,02 \times \text{albumín (g/l)}] + 0,8$

alebo

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mg/dl) = Vápnik v sére (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín

nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Spôsob a cesta podávania

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Za týmto účelom sa obsah injekčnej liekovky používa nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami - pridá sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 100 ml 5 % roztoku glukózy, pričom dĺžka infúzie je aspoň 15 minút. Pozri aj vyššie uvedenú časť s dávkovaním pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom - pridá sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia trvá minimálne 2 hodiny.

Poznámka:

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Iasibon infúzny koncentrát má riediť len izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Iasibon infúzny koncentrát sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

Nariedené roztoky sú určené na jednorazové použitie. Podat' sa majú len číre roztoky, ktoré neobsahujú žiadne častice.

Nariedený roztok sa odporúča podať okamžite (pozri bod 5 tejto písomnej informácie „Ako uchovávať Iasibon“).

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa nepodal Iasibon infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Frekvencia podávania

Pri liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom sa Iasibon infúzny koncentrát podáva formou jednorazovej infúzie.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa Iasibon podáva formou infúzie v 3 – 4 týždňových intervaloch.

Dĺžka liečby

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Pacientom s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa má Iasibon vo forme infúzie podávať každé 3 – 4 týždne. V klinických štúdiách liečba trvala až 96 týždňov.

Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou otravou Iasibonom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať.

Klinicky významná hypokalciémia (veľmi nízke hladiny vápnika v sére) sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

Písomná informácia pre používateľa

Iasibon 6 mg infúzny koncentrát kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Iasibon
3. Ako sa Iasibon podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iasibon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa

Iasibon obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Iasibon sa používa u dospelých a bol vám predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako “kostné metastázy”)

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
- Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním)

Iasibon môže byť taktiež predpísaný, ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru.

Iasibon účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vám podajú Iasibon

Iasibon vám nesmú podať

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku, (uvedených v časti 6)
- ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, tento liek vám nesmú podať. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než vám podajú Iasibon.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí užívali ibandronát, sa v hláseniach po uvedení lieku veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Predtým ako liek užijete, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečená bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste šli pred začatím liečby Iasibonom na preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Iasibonom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodoboliečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (laktovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako vám podajú Iasibon obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický na akékoľvek iné bisfosfonáty;
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D, vápnika alebo akýchkoľvek iných minerálov;
- ak máte problémy s obličkami.
- ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť váš denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandronovou podávanou do žily.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenanie alebo opuch tváre, vyrážka na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite vášho lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

Deti a dospievajúci

Iasibon sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Iasibon

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Iasibon môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Iasibon.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak ste liečení injekčne podávaným typom antibiotika nazývaným „aminoglykozid“, napríklad gentamicínom. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Iasibon môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Iasibon vám nesmú podať, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Iasibon nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo, a obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojim lekárom.

Iasibon obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej liekovke, to znamená, že v podstate je „bez sodíka“.

3. Ako sa podáva Iasibon

Podanie tohto lieku

- Iasibon obvykle podáva lekár alebo iný zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.
- Podáva sa formou infúzie do žily.
Počas liečby Iasibonom vám váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či vám podajú správne množstvo lieku.

Aké množstvo lieku sa podáva

Váš lekár stanoví množstvo Iasibonu, ktoré vám budú podávať, v závislosti od Vášho ochorenia. Ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila do kostí, potom odporúčaná dávka je 1 injekčná liekovka (6 mg) každé 3-4 týždne, ako infúzia podávaná do žily počas aspoň 15 minút.

Ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru, potom odporúčaná dávka jednorazového podania je 2 mg alebo 4 mg, v závislosti od závažnosti vášho ochorenia. Tento liek sa podáva ako infúzia do žily viac ako dve hodiny. O opakovanom podávaní sa môže uvažovať v prípade nedostatočnej odpovede, alebo ak sa vaša choroba znovu objaví.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže upraviť dávku a dĺžku trvania infúzie do žily.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, v bedrovom kĺbe alebo v slabine. Môžete mať skoré prejavy možnej atypickej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb)

- bolesť alebo podráždenie v ústach alebo v čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (s nekrózou) odumretím kostného tkaniva) čeľustnej kosti.
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu (pozri časť 2).
- závažné nežiaduce kožné reakcie
- bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat

Ďalšie možné vedľajšie účinky**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu choroby, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú počas niekoľkých hodín alebo dní. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- zvýšenie telesnej teploty bolesť žalúdka alebo brucha, tráviace ťažkosti, pocit choroby, vracanie alebo hnačka
- nízke hladiny vápnika alebo fosfátov v krvi
- zmeny vo výsledkoch krvných testov ako je zvýšená hladina GMT(gama-glutamyltransferáza) alebo zvýšená hladina kreatinínu
- problém so srdcovým rytmom nazývaným “ramienkový blok ”
- bolesť kostí a svalov
- bolesť hlavy, pocitovanie závratu alebo slabosti
- pocit smädu, bolesť v hrdle, zmeny vo vnímaní chuti
- opuchnuté nohy alebo chodidlá
- bolestivé kĺby, artritída (zápal kĺbov) alebo iné problémy s kĺbmi
- problémy s prístítnymi telieskami
- tvorba krvných podliatin
- infekcie
- problém s očami nazývaný šedý zákal
- kožné problémy problémy so zubami

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras alebo chvenie
- priveľký pokles telesnej teploty (podchladenie)
- chorobný stav postihujúci krvné cievy v mozgu, nazývaný „mozgovocievna porucha“
- problémy so srdcom a krvným obehom (vrátane búšenia srdca, srdcového infarktu, zvýšeného krvného tlaku a kŕčov žíl)
- zmeny počtu krviniek (málokrvnosť)
- vysoká hladina alkalického fosfatázy v krvi
- nahromadenie tekutiny a opuch „lymfedém“ = opuch podmienený nahromadením miazgy (lymfy)
- tekutina v pľúcach
- problémy so žalúdkom, ako napríklad „gastroenteritída“ (zápal sliznice žalúdka a tenkého čreva) alebo „gastritída“ (zápal sliznice žalúdka)
- žľčové kamene
- neschopnosť močiť, zápal močového mechúra
- migréna
- bolesť nervov, poškodený nervový koreň

- strata sluchu
- zvýšená citlivosť na zvuk alebo dotyk, zlepšené vnímanie chuti alebo zmeny čuchu
- ťažkosti s prehĺtaním
- vredy v ústach, opuchnuté pery („cheilitída“), aftózny zápal sliznice dutiny ústnej (drobné vriedky so začervenaním ich okolia v dutine ústnej vyvolané kvasinkami)
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky okolo úst
- bolesť v panve, výtok z pošvy, svrbenie alebo bolesť pošvy
- nezhubný kožný nádor
- strata pamäti
- problémy so spánkom, pocit úzkosti, citová nestabilita, alebo výkyvy nálady
- vypadávanie vlasov
- bolesť alebo ranka v mieste podania injekcie
- chudnutie
- obličková cysta (váčok s obsahom tekutiny).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Iasibon

- Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Po nariadení je infúzny roztok stabilný počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častičky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Iasibon obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandronová. Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml infúzneho koncentráту obsahuje 6 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová (99%), trihydrát octanu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Iasibon a obsah balenia

Iasibon je bezfarebný, číry roztok. Iasibon 6 mg je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1, 5 alebo 10 ampuliek (9 ml sklenená ampulka typu I s bromobutylovou gumovou zátkou).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Výrobca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Sími: +354 522 2900

Tel: +420 721 137 749

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Latvija

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Dávkovanie: Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčané dávkovanie pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg, ktoré sa podávajú intravenózne každé 3 – 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania:

Klírens kreatinínu (ml/min.)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dávkovanie: Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorovým procesom

Iasibon sa obvyčajne podáva v nemocnici. Dávku stanoví lekár po zvážení nasledujúcich faktorov.

Pred liečbou Iasibonom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň hyperkalcémie ako aj druh nádorového ochorenia. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín* ≥ 3 mmol/l alebo ≥ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

* Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované vzhľadom na albumín sa vypočítajú nasledujúcim spôsobom:

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mmol/l) = Vápnik v sére (mmol/l) – $[0,02 \times \text{albumín (g/l)}] + 0,8$

alebo

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mg/dl) = Vápnik v sére (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Spôsob a cesta podávania

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózneho infúzie.

Za týmto účelom sa obsah injekčnej liekovky používa nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami - pridá sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 100 ml 5 % roztoku glukózy, pričom dĺžka infúzie je aspoň 15 minút. Pozri aj vyššie uvedenú časť s dávkovaním pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom - pridá sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia trvá minimálne 2 hodiny.

Poznámka:

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Iasibon infúzny koncentrát má riediť len izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Iasibon infúzny koncentrát sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

Nariedené roztoky sú určené na jednorazové použitie. Podat' sa majú len číre roztoky, ktoré neobsahujú žiadne častice.

Nariedený roztok sa odporúča podať okamžite (pozri bod 5 tejto písomnej informácie „Ako uchovávať Iasibon“).

Iasibon infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózneho infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Iasibon infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Frekvencia podávania

Pri liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom sa Iasibon infúzny koncentrát podáva formou jednorazovej infúzie.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa Iasibon podáva formou infúzie v 3 – 4 týždňových intervaloch.

Dĺžka liečby

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Pacientom s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa má Iasibon vo forme infúzie podávať každé 3 – 4 týždne. V klinických štúdiách liečba trvala až 96 týždňov.

Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou otravou Iasibonom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať.

Klinicky významná hypokalciémia (veľmi nízke hladiny vápnika v sére) sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

Písomná informácia pre používateľa

Iasibon 50 mg filmom obalené tablety kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.
- Ak sa u vás vyskytn akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Iasibon
3. Ako užívať Iasibon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iasibon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Iasibon a na čo sa používa

Iasibon obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Iasibon sa používa u dospelých a bol vám predpísaný ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako kostné „metastázy“).

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí.
- Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním).

Iasibon účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iasibon

Neužívajte Iasibon

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku, (uvedených v časti 6)
- ak máte problémy s pažerákom (ezofágom) ako napríklad zúženie alebo ťažkosti s prehĺtaním
- ak nie ste schopný stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe súvisle aspoň jednu hodinu (60 minút)
- ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, neužívajte tento liek. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než užijete Iasibon.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí užívali ibandronát, sa v hláseniach po uvedení lieku veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Predtým ako liek užijete, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečení bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste šli pred začatím liečby Iasibonom na preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Iasibonom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodobo-liečených-ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (lakt'ovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako začnete užívať Iasibon obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický (precitlivený) na akékoľvek iné bisfosfonáty
- ak máte nejaké ťažkosti s prehĺtaním alebo trávením
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D alebo akýchkoľvek iných minerálov
- ak máte problémy s obličkami

Môže sa vyskytnúť podráždenie, zápal alebo tvorba vredov v pažeráku, často s príznakmi silnej bolesti v hrudníku, silné bolesti pri prehĺtaní jedla a/alebo pití, ťažká nevoľnosť alebo vracanie, najmä, ak nevypijete plný pohár vody a/alebo ak si ľahnete do jednej hodiny od užitia Iasibonu. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, prestaňte užívať Iasibon a porozprávajte sa so svojim lekárom (pozri časti 3 a 4).

Deti a dospelávajúci

Iasibon sa nemá podávať deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Iasibon Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Iasibon môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Iasibon.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- doplnky výživy s obsahom vápnika, horčíka, železa alebo hliníka
- kyselinu acetylsalicylovú a nesteroidové protizápalové lieky označované skratkou „NSAIDs“, napríklad ibuprofén alebo naproxén. Je to preto, že NSAIDs a Iasibon môžu podráždiť žalúdok a črevá
- injekčne podávaný typ antibiotika nazývaný „aminoglykozid“, napríklad gentamicín. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Iasibon môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Užívanie liekov, ktoré znižujú kyslosť žalúdka, ako napríklad cimetidín a ranitidín, môže mierne zvýšiť účinky Iasibonu.

Iasibon a jedlo a nápoje Neužívajte Iasibon s jedlom ani s inými nápojmi okrem vody, pretože Iasibon je menej účinný ak sa užíva s jedlom alebo nápojmi (pozri časť 3).

Iasibon užívajte aspoň 6 hodín po poslednom jedle, nápoji alebo akomkoľvek inom lieku, či doplnku výživy (napr. produkty obsahujúce vápnik (mlieko), hliník, horčík a železo) okrem vody. Po užití tablety počkajte aspoň 30 minút. Potom môžete požiť prvé jedlo alebo nápoj a užiť iné lieky alebo doplnky výživy.

Tehotenstvo a dojčenie

Iasibon neužívajte, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Iasibon nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo, obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojím lekárom.

Iasibon obsahuje laktózu.

Ak vám lekár povedal, že neznášate alebo nedokáže stráviť niektoré cukry, poraďte sa so svojím lekárom pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Iasibon

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užite tabletu aspoň 6 hodín po poslednom jedle, nápoji alebo akomkoľvek inom lieku, či doplnku výživy okrem vody. Nepite vodu s vysokou koncentráciou vápnika. Ak máte pochybnosti týkajúce sa potenciálne vysokých hladín vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda), odporúča sa použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.

Počas liečby Iasibonom Vám Váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či máte predpísané správne množstvo lieku.

Užívanie tohto lieku

Je dôležité, aby ste Iasibon užívali v správnom čase a správnym spôsobom. Je to nutné kvôli tomu, že Iasibon môže spôsobiť podráždenie, zápal alebo vredy v pažeráku (ezofágu).

Môžete zabrániť, aby k tomu došlo, keď budete robiť nasledovné:

- Tabletú užite hneď, ako ráno vstanete, ešte predtým, než skonzumujete prvé jedlo, nápoj alebo užijete akýkoľvek liek alebo doplnky výživy

- Tabletu zapite plným pohárom vody (asi 200 ml). Tabletu nezapíjajte žiadnym iným nápojom okrem vody
- Tabletu prehltajte celú. Tabletu nežujte, necmúľajte ani nedrhte. Tabletu nenechajte rozpustiť v ústach
- Po užití tablety počkajte aspoň 30 minút. Potom môžete skonzumovať prvé jedlo a nápoj a užiť akékoľvek lieky alebo doplnky výživy
- Počas užívania tablety a v priebehu nasledujúcej hodiny (60 minút) zostaňte vzpriamený (v sede alebo v stojí). V opačnom prípade sa časť lieku môže dostať naspäť do pažeráka (ezofágu)

Aké množstvo lieku užívať

Zvyčajná dávka Iasibonu je jedna tableta každý deň. Ak máte stredne závažné problémy s obličkami, lekár vám môže znížiť dávku na jednu tabletu každý druhý deň. Ak máte závažné problémy s obličkami, lekár vám môže znížiť dávku na jednu tabletu každý týždeň.

Ak užijete viac Iasibonu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet, bezodkladne sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Ešte pred odchodom vypite plný pohár mlieka. Nevyvolávajte si vracanie. Neľahnite si.

Ak zabudnete užiť Iasibon

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak tabletu užívate každý deň, zabudnutú dávku úplne vynechajte. Na ďalší deň potom pokračujte v obvyklom užívaní. Ak tabletu užívate každý druhý deň alebo jedenkrát týždenne, obráťte sa o radu na svojho lekára alebo lekárnikovi.

Ak prestanete užívať Iasibon

V užívaní Iasibonu pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Je to nutné kvôli tomu, že liek bude účinkovať iba vtedy, ak sa bude užívať po celý čas.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť, pálenie záhy a ťažkosti pre prehĺtanie (zápal pažeráka)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- silné bolesti žalúdka. Môže to byť príznakom krvácajúceho vredu v hornej časti dvanástnika (duodenum) alebo je vaša žalúdočná sliznica zapálená (gastritída)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo ťažkosti so stehnom, bedrovým kĺbom alebo slabinou. Môžete mať skoré prejavy možnej nezvyčajnej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb):

- bolesť alebo boľavé miesto v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekróza (odumretie kostného tkaniva) čeľustnej kosti).
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu.
- závažné nežiaduce kožné reakcie
- bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- bolesť brucha, porucha trávenia
- nízka hladina vápnika v krvi
- slabosť

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudníku
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky (parestézia)
- príznaky podobné chrípke, pocit, že sa celkovo necítite dobre alebo pocit bolesti
- suchosť v ústach, neobvyklá chuť v ústach alebo ťažkosti s prehĺtaním
- málokrvnosť
- vysoké hladiny močoviny alebo vysoké hladiny hormónu prištítnej žľazy v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Iasibon

- Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte Iasibon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na označení škatule po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajte blister vo vonkajšom obale.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Iasibon obsahuje

- Liečivom je kyselina ibandrónová. Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandrónovej (ako sodný monohydrát).

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: povidón, mikrokryštalická celulóza, krosopovidón, predbobtnalý kukuričný škrob, glycerol-dibehenát, koloidný oxid kremičitý.
- obal tablety: oxid titaničitý (E 71), monohydrát laktózy, hypromelóza (E 464), makrogol 4 000

Ako vyzerá Iasibon a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú biele okrúhle bikonvexné tablety dodávané v polyamid/Al/PVC – hliníkových blistroch. Sú dostupné v baleniach s 3, 6, 9, 28 a 84 tabletami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výroba

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

Výrobca

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grécko

a

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
693 00 Sapes, Rodopi
Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A
Tél/Tel : +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél : +30 210 66 04 300

Hrvatska

PROXIMUM d.o.o.

Tel: +385 1 30 111 28

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel : +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.