PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iasibon 1 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka s 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 1 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztokČirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Iasibon je indikován u dospělých pacientů k

- prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami;
- léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Iasibon by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování
Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Doporučené dávkování v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg ve formě intravenózní injekce podávané každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí trvající alespoň 15 minut.
Kratší doba (tj. 15 min) infuze by měla být použita pouze u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s mírně zhoršenou funkcí ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje charakterizující užití kratší doby infuze u pacientů s clearancí kreatininu pod 50 ml/min. Předepisující lékař by měl věnovat pozornost doporučení o dávkování a podávání přípravku této skupině pacientů, které je uvedeno v odstavci *Pacienti s onemocněním ledvin* (viz bod 4.2).

Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem
Před podáním přípravku Iasibon musí být pacienti adekvátně rehydratováni roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9 %). Je třeba brát v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. Pacienti s osteolytickými metastázami kostí potřebují obecně nižší dávky než pacienti s humorálním typem hyperkalcemie. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* $\geq$ 3 mmol/l nebo $\geq$ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může být zvýšená hladina sérového vápníku snížena na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18 – 19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodů hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

Iasibon koncentrát pro infuzní roztok má být podáván jako intravenózní infuze po dobu minimálně 2 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů
Pacienti s poruchou jaterních funkcí
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávky nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující dávkovací doporučení (viz bod 5.2).

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem [1] a doba [2] infuze
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

[1] 0,9 % roztok chloridu sodného nebo 5 % roztok glukózy
[2] Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a CLCr < 50 ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Starší pacienti (> 65 let)
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Intravenózní podání.

Obsah injekční lahvičky má být použit následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod – obsah přidat ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo ke 100 ml 5 % roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu nejméně 15 minut. Viz také bod výše týkající se dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí.

- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah přidat k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu minimálně 2 hodin.

Pouze k jednorázovému použití. Měl by být použit pouze čirý roztok bez jakýchkoli částic.Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.
Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl přípravek Iasibon koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálového metabolismu
Před zahájením léčby Iasibonem u metastatického postižení kostí je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálového metabolismu.

U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitaminu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitaminu D.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.Pokud je podávána intravenózní injekce přípravku Iasibon, je třeba, aby byla dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiné závažné hypersenzitivní/alergické reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Osteonekróza čelisti
Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených ibandronátem (viz bod 4.8).
U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou ibandronátem doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:
- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatochirurgické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Iasibon. Během léčby mají být invazivní stomatochirurgické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Iasibon.
Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Iasibon, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru (viz bod 4.8).

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí
U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobém podávání přípravku Iasibon docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při podávání přípravku Iasibon renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru. (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí
Z důvodu nedostačujících klinických údajů není možné doporučit dávkování u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí. (viz bod 4.2).

Pacienti se srdeční poruchou
U pacientů ohrožených rozvojem srdečního selhání je třeba zabránit převodnění.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty
Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

Pomocné látky se známým účinkem
Iasibon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.
Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnezemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto Iasibon nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení
Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících samic potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Iasibon nemá být podáván.

Fertilita
Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).
Při hyperkalcemii vyvolané nádorem je léčba nejčastěji doprovázena zvýšením tělesné teploty. Méně často je hlášen pokles sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie). Ve většině případů není vyžadována žádná specifická léčba a příznaky odezní v průběhu několika hodin/dnů.
V prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je léčba nejčastěji spojena s astenií doprovázenou zvýšením tělesné teploty a bolestí hlavy.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky z klíčových studií fáze III (Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem: 311 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 2 mg nebo 4 mg; Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 152 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 6 mg), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po intravenózním podání přípravku kyseliny ibandronové

Třída orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Infekce a infestace	Infekce	Cystitida, vaginitida, orální kandidóza			
Novotvory benigní, maligní a blíže neurčené		Benigní novotvar kůže			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie, dyskrazie krve			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Exacerbace astmatu†
Endokrinní poruchy	Porucha příštítných tělísek				
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie **	Hypofosfatemie			
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, úzkost, afektivní labilita			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, dysgeuzie (zkreslená chuť)	Cerebrovaskulární poruchy, léze nervového kořene, amnézie, migréna, neuralgie, hypertonie, hyperestézie, cirkumorální			

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		parestezie, parosmie			
Poruchy oka	Katarakta		Zánět oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota			
Srdeční poruchy	Raménková blokáda	Ischemie myokardu, kardiovaskulární poruchy, palpitace			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida	Plicní edém, stridor			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, dyspepsie, gastrointestinální bolesti, zubní onemocnění	Gastroenteritida, gastritida, vřed úst, dysfagie, cheilitida			
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystolitiáza			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní onemocnění, ekchymóza	Vyrážka, alopecie		Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartritida, myalgie, artralgie, kloubní onemocnění, bolest kostí		Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti†**, Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)†	Atypické fraktury dlouhých kostí kroměmo femuru
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, cysta ledviny			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Pánevní bolest			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, onemocnění podobné chřipce**, periferní edém, astenie,	Hypotermie			

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
	žízeň				
Vyšetření	Zvýšení gamaglutamyl-transferázy, zvýšení kreatininu	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění, bolest v místě injekce			

**Viz další informace níže
†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie
Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Onemocnění podobné chřipce
Objevily se příznaky podobné chřipce zahrnující horečku, třesavku, bolesti kostí a/nebo svalů. Ve většině případů nebylo zapotřebí zvláštní léčby a příznaky za pár hodin/dnů odezněly.

Osteonekróza čelisti
Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru
Patofyziologie je nejistá, důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka
Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutní otravou kyselinou ibandronovou, koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat. Klinicky závažnou hypokalcemii lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty,
ATC kód: M05BA06

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanizmus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ^{45}Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce a tím ke sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie léčby nádorem vyvolané hyperkalcemie
Klinické studie hyperkalcemie u malignit ukázaly, že inhibiční efekt kyseliny ibandronové na tumory indukovanou osteolýzu, a zvláště na nádorem vyvolanou hyperkalcemii, je charakterizován poklesem hladiny sérového vápníku a poklesem vylučování vápníku močí.

V dávkování doporučovaném pro léčbu byly zjištěny následující četnosti odezvy s odpovídajícím intervalem spolehlivosti na základě výsledků klinických studií u pacientů se vstupní koncentrací albuminem korigovaného sérového vápníku ≥ 3,0 mmol/l po náležité rehydrataci.

Dávka kyseliny ibandronové	% pacientů s odpovědí	90 % interval spolehlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U těchto pacientů dostávajících výše uvedené dávky byl průměrný čas pro dosažení normokalcémie 4 - 7 dnů. Průměrná doba recidivy (návrat albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3,0 mmol/l) byla 18 až 26 dnů.

Klinické studie prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce, a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při intravenózním podání 6 mg kyseliny ibandronové byla hodnocena v jedné randomizované placebem kontrolované klinické studii fáze III, která trvala 96 týdnů. Pacientky s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byly randomizovány do skupin léčených placebem (158 pacientek) nebo 6 mg kyseliny ibandronové (154 pacientek). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti
Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinické studii byla doba do objevení se kostní komplikace (skeletal morbidity period rate, SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (příhody) (skeletal related events, SREs):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny;
- chirurgická léčba zlomenin;
- zlomeniny obratlů;
- nevertebrální zlomeniny.

Analýza SMPR byla korigovaná vzhledem na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou. Údaje z této studie prokázaly významný přínos léčby intravenózně podávanou kyselinou ibandronovou v dávce 6 mg oproti placebu z hlediska snížení počtu SREs při hodnocení parametru SMPR (p = 0,004). Počet SREs byl také významně nižší při podávání kyseliny ibandronové v dávce 6 mg a oproti placebu došlo k 40 % snížení rizika SREs (relativní riziko 0,6, p = 0,003). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n = 158	**Kyselina ibandronová 6 mg n = 154**	**Hodnota p**
SMPR (na jednoho pacienta a rok)	1,48	1,19	p = 0,004
Počet příhod (na jednu pacientku)	3,64	2,65	p = 0,025
Relativní riziko SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti
Při intravenózním podávání kyseliny ibandronové v dávce 6 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní, která byla při zahájení studie, a při srovnání s placebem byl provázen významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení kvality života bylo ve skupině léčené kyselinou ibandronovou významně menší než ve skupině léčené placebem. Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu s kostními metastázami)

	Placebo n = 158	**Kyselina ibandronová 6 mg n = 154**	**Hodnota p**
Bolesti kostí *	0,21	-0,28	p < 0,001

Potřeba analgetik *	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života *	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

U pacientek, kterým byla podávána kyselina ibandronová, byl také zjištěn významný pokles markerů kostní resorpce v moči (pyridinolin a deoxypyridinolin), který byl ve srovnání s placebem statisticky významný.

Ve studii zahrnující 130 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla srovnávána bezpečnost kyselina ibandronové podávané v infuzi trvající 1 hodinu oproti infuzi trvající 15 minut. Z hlediska indikátorů funkce ledvin nebyl pozorován žádný rozdíl. Celkový profil nežádoucích příhod vyskytujících se po 15 minutové infuzi kyseliny ibandronové byl ve shodě se známým bezpečnostním profilem po delší době infuze a v souvislosti s infuzí trvající 15 minut nebyly zaznamenány žádné nové skutečnosti týkající se bezpečnosti přípravku.

U pacientů s nádory a s clearance kreatininu $\leq$ 50 ml/min nebyla infuze trvající 15 minut dosud studována.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena.
Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dvouhodinové infuzi 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronové jsou farmakokinetické parametry přímo úměrné výši podané dávky.

Distribuce
Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40 – 50 % cirkulující dávky. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 % a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěsňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace
Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale zjevný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 – 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání. Při nitrožilním podání kyseliny ibandronové jednou za 4 týdny po dobu 48 týdnů nebyly zjištěny žádné projevy systémové kumulace.

Celková clearance ibandronové kyseliny je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 - 160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi zjevnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví
Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by chování kyseliny ibandronové v organismu bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. U pacientů afrického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin souvisí expozice kyselině ibandronové s clearance kreatininu (CLcr). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (střední hodnota CLcr = 21,2 ml/min) byla střední hodnota AUC_{0-24h} ,korigovaná na dávku, o 110 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. V klinické farmakologické studii WP18551 bylo zjištěno, že po jediné intravenózní dávce 6 mg (15minutová infuze) se průměrná AUC_{0-24} u subjektů s mírným stupněm poškození ledvin zvýšila o 14 % (průměrná odhadovaná CLcr = 68,1 ml/min) a u subjektů se středním stupněm poškození ledvin o 86 % (průměrná odhadovaná CLcr = 41,2 ml/min) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (průměrná odhadovaná CLcr = 120 ml/min). Průměrná hodnota C_{max} se u pacientů s mírným stupněm poškození ledvin nezvýšila a u pacientů se středním stupněm poškození ledvin byla zvýšena o 12 %. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, je úprava dávkování doporučena (viz bod 4.2).

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)
U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce ibandronové kyseliny v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)
Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod poškození ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)
U osob mladších 18 let nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Iasibon.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Kancerogenita
Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenních účincích. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Trihydrát octanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby bylo možno vyloučit inkompatibilitu, může být Iasibon koncentrát pro infuzní roztok ředěn pouze izotonickým roztokem chloridu sodného nebo 5 % roztokem glukózy.

Iasibon nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky
Po naředění: 24 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Po naředění: Uchovávejte při teplotě 2 – 8 °C (v chladničce).

Z mikrobiologického hlediska má být roztok spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání plně v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout dobu 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, jestliže naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Iasibon 1 mg je dodáván v balení obsahujícím 1 ampulku (2 ml ampulka ze skla typu I).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/659/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.ledna 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 30.září 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iasibon 2 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka s 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 2 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztokČirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Iasibon je indikován u dospělých pacientů k

- prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami;
- léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Iasibon by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování
Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Doporučené dávkování v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg ve formě intravenózní injekce podávané každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí trvající alespoň 15 minut.
Kratší doba (tj. 15 min) infuze by měla být použita pouze u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s mírně zhoršenou funkcí ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje charakterizující užití kratší doby infuze u pacientů s clearancí kreatininu pod 50 ml/min. Předepisující lékař by měl věnovat pozornost doporučení o dávkování a podávání přípravku této skupině pacientů, které je uvedeno v odstavci *Pacienti s onemocněním ledvin* (viz bod 4.2).

Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem
Před podáním přípravku Iasibon musí být pacienti adekvátně rehydratováni roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9 %). Je třeba brát v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. Pacienti s osteolytickými metastázami kostí potřebují obecně nižší dávky než pacienti s humorálním typem hyperkalcemie. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* $\geq$ 3 mmol/l nebo $\geq$ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může být zvýšená hladina sérového vápníku snížena na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18 – 19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodů hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

Iasibon koncentrát pro infuzní roztok má být podáván jako intravenózní infuze po dobu minimálně 2 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů
Pacienti s poruchou jaterních funkcí
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávky nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující dávkovací doporučení (viz bod 5.2).

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem [1] a doba [2] infuze
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

[1] 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5 % roztok glukózy
[2] Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a CLCr < 50 ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Starší pacienti (> 65 let)
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Intravenózní podání.

Obsah injekční lahvičky má být použit následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod – obsah přidat ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo ke 100 ml 5 % roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu nejméně 15 minut. Viz také bod výše týkající se dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí.

- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah přidat k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu minimálně 2 hodin.

Pouze k jednorázovému použití. Měl by být použit pouze čirý roztok bez jakýchkoli částic.Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.
Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl přípravek Iasibon koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálového metabolismu
Před zahájením léčby Iasibonem u metastatického postižení kostí je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálového metabolismu.

U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitaminu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitaminu D.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.
Pokud je podávána intravenózní injekce přípravku Iasibon, je třeba, aby byla dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiné závažné hypersenzitivní/alergické reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Osteonekróza čelisti
Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených ibandronátem (viz bod 4.8).
U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou ibandronátem doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:
- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku

- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatochirurgické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Iasibon. Během léčby mají být invazivní stomatochirurgické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Iasibon.
Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Iasibon, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru (viz bod 4.8).

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí
U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobém podávání přípravku Iasibon docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při podávání přípravku Iasibon renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru. (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Z důvodu nedostačujících klinických údajů není možné doporučit dávkování u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí. (viz bod 4.2).

Pacienti se srdeční poruchou
U pacientů ohrožených rozvojem srdečního selhání je třeba zabránit převodnění.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty
Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

Pomocné látky se známým účinkem
Iasibon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.
Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnezemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto Iasibon nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení
Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících samic potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Iasibon nemá být podáván.

Fertilita
Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).
Při hyperkalcemii vyvolané nádorem je léčba nejčastěji doprovázena zvýšením tělesné teploty. Méně často je hlášen pokles sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie). Ve většině případů není vyžadována žádná specifická léčba a příznaky odezní v průběhu několika hodin/dnů.

V prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je léčba nejčastěji spojena s astenií doprovázenou zvýšením tělesné teploty a bolestí hlavy.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky
V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky z klíčových studií fáze III (Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem: 311 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 2 mg nebo 4 mg; Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 152 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 6 mg), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po intravenózním podání přípravku kyseliny ibandronové

Třída orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Infekce a infestace	Infekce	Cystitida, vaginitida, orální kandidóza			
Novotvory benigní, maligní a blíže neurčené		Benigní novotvar kůže			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie, dyskrazie krve			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Exacerbace astmatu†
Endokrinní poruchy	Porucha příštítných tělísek				
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie**	Hypofosfatemie			
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, úzkost, afektivní labilita			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, dysgeuzie (zkreslená chuť)	Cerebrovaskulární poruchy, léze nervového kořene, amnézie, migréna, neuralgie, hypertonie, hyperestézie, cirkumorální parestezie, parosmie			
Poruchy oka	Katarakta		Zánět oka†**		

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota			
Srdeční poruchy	Raménková blokáda	Ischemie myokardu, kardiovaskulární poruchy, palpitace			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida	Plicní edém, stridor			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, dyspepsie, gastrointestinální bolesti, zubní onemocnění	Gastroenteritida, gastritida, vřed úst, dysfagie, cheilitida			
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystolitiáza			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní onemocnění, ekchymóza	Vyrážka, alopecie		Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartritida, myalgie, artralgie, kloubní onemocnění, bolest kostí		Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti†**, Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)†	Atypické fraktury dlouhých kostí kromě femuru
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, cysta ledviny			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Pánevní bolest			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, onemocnění podobné chřipce**, periferní edém, astenie, žízeň	Hypotermie			
Vyšetření	Zvýšení gamaglutamyl-transferázy, zvýšení kreatininu	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění, bolest v místě injekce			

**Viz další informace níže
†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie
Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Onemocnění podobné chřipce
Objevily se příznaky podobné chřipce zahrnující horečku, třesavku, bolesti kostí a/nebo svalů. Ve většině případů nebylo zapotřebí zvláštní léčby a příznaky za pár hodin/dnů odezněly.

Osteonekróza čelisti
Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru
Patofyziologie je nejistá, důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka
Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutní otravou kyselinou ibandronovou, koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat. Klinicky závažnou hypokalcemii lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanizmus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ^{45}Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce a tím ke sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie léčby nádorem vyvolané hyperkalcemie
Klinické studie hyperkalcemie u malignit ukázaly, že inhibiční efekt kyseliny ibandronové na tumory indukovanou osteolýzu, a zvláště na nádorem vyvolanou hyperkalcemii, je charakterizován poklesem hladiny sérového vápníku a poklesem vylučování vápníku močí.

V dávkování doporučovaném pro léčbu byly zjištěny následující četnosti odezvy s odpovídajícím intervalem spolehlivosti na základě výsledků klinických studií u pacientů se vstupní koncentrací albuminem korigovaného sérového vápníku ≥ 3,0 mmol/l po náležité rehydrataci.

Dávka kyseliny ibandronové	% pacientů s odpovědí	90 % interval spolehlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U těchto pacientů dostávajících výše uvedené dávky byl průměrný čas pro dosažení normokalcémie 4 - 7 dnů. Průměrná doba recidivy (návrat albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3,0 mmol/l) byla 18 až 26 dnů.

Klinické studie prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami
Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce, a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při intravenózním podání 6 mg kyseliny ibandronové byla hodnocena v jedné randomizované placebem kontrolované klinické studii fáze III, která trvala 96 týdnů. Pacientky s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byly randomizovány do skupin léčených placebem (158 pacientek) nebo 6 mg kyseliny ibandronové (154 pacientek). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti
Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinické studii byla doba do objevení se kostní komplikace (skeletal morbidity period rate, SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (příhody) (skeletal related events, SREs):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny;
- chirurgická léčba zlomenin;
- zlomeniny obratlů;
- nevertebrální zlomeniny.

Analýza SMPR byla korigovaná vzhledem na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou. Údaje z této studie prokázaly významný přínos léčby intravenózně podávanou kyselinou ibandronovou v dávce 6 mg oproti placebu z hlediska snížení počtu SREs při hodnocení parametru SMPR (p = 0,004). Počet SREs byl také významně nižší při podávání kyseliny ibandronové v dávce 6 mg a oproti placebu došlo k 40 % snížení rizika SREs (relativní riziko 0,6, p = 0,003). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n = 158	**Kyselina ibandronová 6 mg n = 154**	**Hodnota p**
SMPR (na jednoho pacienta a rok)	1,48	1,19	p = 0,004
Počet příhod (na jednu pacientku)	3,64	2,65	p = 0,025
Relativní riziko SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti
Při intravenózním podávání kyseliny ibandronové v dávce 6 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní, která byla při zahájení studie, a při srovnání s placebem byl provázen významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení kvality života bylo ve skupině léčené kyselinou ibandronovou významně menší než ve skupině léčené placebem. Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu s kostními metastázami)

	Placebo n = 158	**Kyselina ibandronová 6 mg n = 154**	**Hodnota p**
Bolesti kostí *	0,21	-0,28	p < 0,001
Potřeba analgetik *	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života *	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

U pacientek, kterým byla podávána kyselina ibandronová, byl také zjištěn významný pokles markerů kostní resorpce v moči (pyridinolin a deoxypyridinolin), který byl ve srovnání s placebem statisticky významný.

Ve studii zahrnující 130 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla srovnávána bezpečnost kyselina ibandronové podávané v infuzi trvající 1 hodinu oproti infuzi trvající 15 minut. Z hlediska indikátorů funkce ledvin nebyl pozorován žádný rozdíl. Celkový profil nežádoucích příhod vyskytujících se po 15 minutové infuzi kyseliny ibandronové byl ve shodě se známým bezpečnostním profilem po delší době infuze a v souvislosti s infuzí trvající 15 minut nebyly zaznamenány žádné nové skutečnosti týkající se bezpečnosti přípravku.

U pacientů s nádory a s clearance kreatininu ≤ 50 ml/min nebyla infuze trvající 15 minut dosud studována.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dvouhodinové infuzi 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronové jsou farmakokinetické parametry přímo úměrné výši podané dávky.

Distribuce
Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40 – 50 % cirkulující dávky. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 % a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěsňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace
Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale zjevný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 – 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání. Při nitrožilním podání kyseliny ibandronové jednou za 4 týdny po dobu 48 týdnů nebyly zjištěny žádné projevy systémové kumulace.

Celková clearance ibandronové kyseliny je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 - 160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi zjevnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví
Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by chování kyseliny ibandronové v organismu bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. U pacientů afrického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin souvisí expozice kyselině ibandronové s clearance kreatininu (CLcr). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (střední hodnota CLcr = 21,2 ml/min) byla střední hodnota AUC_{0-24h} ,korigovaná na dávku, o 110 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. V klinické farmakologické studii WP18551 bylo zjištěno, že po jediné

intravenózní dávce 6 mg (15minutová infuze) se průměrná AUC_{0-24} u subjektů s mírným stupněm poškození ledvin zvýšila o 14 % (průměrná odhadovaná CLcr = 68,1 ml/min) a u subjektů se středním stupněm poškození ledvin o 86 % (průměrná odhadovaná CLcr = 41,2 ml/min) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (průměrná odhadovaná CLcr = 120 ml/min). Průměrná hodnota C_{max} se u pacientů s mírným stupněm poškození ledvin nezvýšila a u pacientů se středním stupněm poškození ledvin byla zvýšena o 12 %. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, je úprava dávkování doporučena (viz bod 4.2).

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)
U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce ibandronové kyseliny v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)
Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod poškození ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)
U osob mladších 18 let nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Iasibon.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Kancerogenita
Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita
U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenních účincích. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Trihydrát octanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby bylo možno vyloučit inkompatibilitu, může být Iasibon koncentrát pro infuzní roztok ředěn pouze izotonickým roztokem chloridu sodného nebo 5 % roztokem glukózy.

Iasibon nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky
Po naředění: 24 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Po naředění: Uchovávejte při teplotě 2 – 8 °C (v chladničce).

Z mikrobiologického hlediska má být roztok spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání plně v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout dobu 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, jestliže naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Iasibon 2 mg je dodáván v balení obsahujícím 1 ampulku (4 ml ampulka ze skla typu I).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/659/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.ledna 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 30.září 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iasibon 6 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 6 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 6 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztokČirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Iasibon je indikován u dospělých pacientů k

- prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami;
- léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Iasibon by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování
Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Doporučené dávkování v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg ve formě intravenózní injekce podávané každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí trvající alespoň 15 minut.
Kratší doba (tj. 15 min) infuze by měla být použita pouze u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s mírně zhoršenou funkcí ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje charakterizující užití kratší doby infuze u pacientů s clearancí kreatininu pod 50 ml/min. Předepisující lékař by měl věnovat pozornost doporučení o dávkování a podávání přípravku této skupině pacientů, které je uvedeno v odstavci *Pacienti s onemocněním ledvin* (viz bod 4.2).

Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem
Před podáním přípravku Iasibon musí být pacienti adekvátně rehydratováni roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9 %). Je třeba brát v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. Pacienti s osteolytickými metastázami kostí potřebují obecně nižší dávky než pacienti s humorálním typem hyperkalcemie. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může být zvýšená hladina sérového vápníku snížena na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18 – 19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodů hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

Iasibon koncentrát pro infuzní roztok má být podáván jako intravenózní infuze po dobu minimálně 2 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů
Pacienti s poruchou jaterních funkcí
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávky nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující dávkovací doporučení (viz bod 5.2).

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem [1] a doba [2] infuze
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

[1] 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy
[2] Při podávání každé 3 až 4 týdny
U pacientů s nádorovým onemocněním a CLCr < 50 ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Starší pacienti (> 65 let)
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Obsah injekční lahvičky má být použit následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod – obsah přidat ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo ke 100 ml 5 % roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu nejméně 15 minut. Viz také bod výše týkající se dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí.

- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah přidat k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu minimálně 2 hodin.

Pouze k jednorázovému použití. Měl by být použit pouze čirý roztok bez jakýchkoli částic.Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.
Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl přípravek Iasibon koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálového metabolismu
Před zahájením léčby Iasibonem u metastatického postižení kostí je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálového metabolismu.

U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitaminu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitaminu D.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.
Pokud je podávána intravenózní injekce přípravku Iasibon, je třeba, aby byla dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiné závažné hypersenzitivní/alergické reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Osteonekróza čelisti
Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených ibandronátem (viz bod 4.8).
U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou ibandronátem doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:
- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatochirurgické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Iasibon. Během léčby mají být invazivní stomatochirurgické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Iasibon.
Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Iasibon, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru(viz bod 4.8).

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí
U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobém podávání přípravku Iasibon docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při podávání přípravku Iasibon renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru. (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí
Z důvodu nedostačujících klinických údajů není možné doporučit dávkování u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí. (viz bod 4.2).

Pacienti se srdeční poruchou
U pacientů ohrožených rozvojem srdečního selhání je třeba zabránit převodnění.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty
Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

Pomocné látky se známým účinkem
Iasibon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.
Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnezemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto Iasibon nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení
Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících samic potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Iasibon nemá být podáván.

Fertilita
Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).
Při hyperkalcemii vyvolané nádorem je léčba nejčastěji doprovázena zvýšením tělesné teploty. Méně často je hlášen pokles sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie). Ve většině případů není vyžadována žádná specifická léčba a příznaky odezní v průběhu několika hodin/dnů.
V prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je léčba nejčastěji spojena s astenií doprovázenou zvýšením tělesné teploty a bolestí hlavy.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky z klíčových studií fáze III (Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem: 311 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 2 mg nebo 4 mg; Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 152 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 6 mg), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po intravenózním podání přípravku kyseliny ibandronové

Třída orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Infekce a infestace	Infekce	Cystitida, vaginitida, orální kandidóza			
Novotvory benigní, maligní a blíže neurčené		Benigní novotvar kůže			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie, dyskrazie krve			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Exacerbace astmatu†
Endokrinní poruchy	Porucha příštítných tělísek				
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie **	Hypofosfatemie			
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, úzkost, afektivní labilita			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, dysgeuzie (zkreslená chuť)	Cerebrovaskulární poruchy, léze nervového kořene, amnézie, migréna, neuralgie, hypertonie, hyperestézie, cirkumorální			

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		parestezie, parosmie			
Poruchy oka	Katarakta		Zánět oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota			
Srdeční poruchy	Raménková blokáda	Ischemie myokardu, kardiovaskulární poruchy, palpitace			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida	Plicní edém, stridor			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, dyspepsie, gastrointestinální bolesti, zubní onemocnění	Gastroenteritida, gastritida, vřed úst, dysfagie, cheilitida			
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystolitiáza			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní onemocnění, ekchymóza	Vyrážka, alopecie		Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartritida, myalgie, artralgie, kloubní onemocnění, bolest kostí		Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti†**, Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)†	Atypické fraktury dlouhých kostí kromě mimo femuru
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, cysta ledviny			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Pánevní bolest			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, onemocnění podobné chřipce**, periferní edém, astenie, žízeň	Hypotermie			

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření	Zvýšení gamaglutamyl-transferázy, zvýšení kreatininu	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění, bolest v místě injekce			

**Viz další informace níže
†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie
Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Onemocnění podobné chřipce
Objevily se příznaky podobné chřipce zahrnující horečku, třesavku, bolesti kostí a/nebo svalů. Ve většině případů nebylo zapotřebí zvláštní léčby a příznaky za pár hodin/dnů odezněly.

Osteonekróza čelisti
Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru
Patofyziologie je nejistá, důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka
Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutní otravou kyselinou ibandronovou, koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce

postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat. Klinicky závažnou hypokalcemii lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty,
ATC kód: M05BA06

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanizmus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ^{45}Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce a tím ke sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie léčby nádorem vyvolané hyperkalcemie
Klinické studie hyperkalcemie u malignit ukázaly, že inhibiční efekt kyseliny ibandronové na tumory indukovanou osteolýzu, a zvláště na nádorem vyvolanou hyperkalcemii, je charakterizován poklesem hladiny sérového vápníku a poklesem vylučování vápníku močí.

V dávkování doporučovaném pro léčbu byly zjištěny následující četnosti odezvy s odpovídajícím intervalem spolehlivosti na základě výsledků klinických studií u pacientů se vstupní koncentrací albuminem korigovaného sérového vápníku ≥ 3,0 mmol/l po náležité rehydrataci.

Dávka kyseliny ibandronové	% pacientů s odpovědí	90 % interval spolehlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U těchto pacientů dostávajících výše uvedené dávky byl průměrný čas pro dosažení normokalcémie 4 - 7 dnů. Průměrná doba recidivy (návrat albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3,0 mmol/l) byla 18 až 26 dnů.

Klinické studie prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami
Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce, a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při intravenózním podání 6 mg kyseliny ibandronové byla hodnocena v jedné randomizované placebem kontrolované klinické studii fáze III, která trvala 96 týdnů. Pacientky s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byly randomizovány do skupin léčených placebem (158 pacientek) nebo 6 mg kyseliny ibandronové (154 pacientek). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti
Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinické studii byla doba do objevení se kostní komplikace (skeletal morbidity period rate, SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (příhody) (skeletal related events, SREs):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny;
- chirurgická léčba zlomenin;
- zlomeniny obratlů;
- nevertebrální zlomeniny.

Analýza SMPR byla korigovaná vzhledem na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou. Údaje z této studie prokázaly významný přínos léčby intravenózně podávanou kyselinou ibandronovou v dávce 6 mg oproti placebu z hlediska snížení počtu SREs při hodnocení parametru SMPR (p = 0,004). Počet SREs byl také významně nižší při podávání kyseliny ibandronové v dávce 6 mg a oproti placebu došlo k 40 % snížení rizika SREs (relativní riziko 0,6, p = 0,003). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n = 158	**Kyselina ibandronová 6 mg n = 154**	**Hodnota p**
SMPR (na jednoho pacienta a rok)	1,48	1,19	p = 0,004
Počet příhod (na jednu pacientku)	3,64	2,65	p = 0,025
Relativní riziko SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti
Při intravenózním podávání kyseliny ibandronové v dávce 6 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní, která byla při zahájení studie, a při srovnání s placebem byl provázen významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení kvality života bylo ve skupině léčené kyselinou ibandronovou významně menší než ve skupině léčené placebem. Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu s kostními metastázami)

	Placebo n = 158	**Kyselina ibandronová 6 mg n = 154**	**Hodnota p**
Bolesti kostí *	0,21	-0,28	p< 0,001
Potřeba analgetik *	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života *	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

U pacientek, kterým byla podávána kyselina ibandronová, byl také zjištěn významný pokles markerů kostní resorpce v moči (pyridinolin a deoxypyridinolin), který byl ve srovnání s placebem statisticky významný.

Ve studii zahrnující 130 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla srovnávána bezpečnost kyselina ibandronové podávané v infuzi trvající 1 hodinu oproti infuzi trvající 15 minut. Z hlediska indikátorů funkce ledvin nebyl pozorován žádný rozdíl. Celkový profil nežádoucích příhod vyskytujících se po 15 minutové infuzi kyseliny ibandronové byl ve shodě se známým bezpečnostním profilem po delší době infuze a v souvislosti s infuzí trvající 15 minut nebyly zaznamenány žádné nové skutečnosti týkající se bezpečnosti přípravku.

U pacientů s nádory a s clearance kreatininu $\leq$ 50 ml/min nebyla infuze trvající 15 minut dosud studována.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dvouhodinové infuzi 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronové jsou farmakokinetické parametry přímo úměrné výši podané dávky.

Distribuce
Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40 – 50 % cirkulující dávky. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 % a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěsňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace
Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale zjevný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 – 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání. Při nitrožilním podání kyseliny ibandronové jednou za 4 týdny po dobu 48 týdnů nebyly zjištěny žádné projevy systémové kumulace.

Celková clearance ibandronové kyseliny je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 - 160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi zjevnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví
Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by chování kyseliny ibandronové v organismu bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. U pacientů afrického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin souvisí expozice kyselině ibandronové s clearance kreatininu (CLcr). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (střední hodnota CLcr = 21,2 ml/min) byla střední hodnota AUC_{0-24h} ,korigovaná na dávku, o 110 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. V klinické farmakologické studii WP18551 bylo zjištěno, že po jediné intravenózní dávce 6 mg (15minutová infuze) se průměrná AUC_{0-24} u subjektů s mírným stupněm poškození ledvin zvýšila o 14 % (průměrná odhadovaná CLcr = 68,1 ml/min) a u subjektů se středním stupněm poškození ledvin o 86 % (průměrná odhadovaná CLcr = 41,2 ml/min) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (průměrná odhadovaná CLcr = 120 ml/min). Průměrná hodnota C_{max} se u pacientů s mírným stupněm poškození ledvin nezvýšila a u pacientů se středním stupněm poškození ledvin byla zvýšena o 12 %. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, je úprava dávkování doporučena (viz bod 4.2).

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)
U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce ibandronové kyseliny v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)
Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod poškození ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)
U osob mladších 18 let nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Iasibon.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Kancerogenita
Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita
U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenních účincích. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové

pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Trihydrát octanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby bylo možno vyloučit inkompatibilitu, může být Iasibon koncentrát pro infuzní roztok ředěn pouze izotonickým roztokem chloridu sodného nebo 5 % roztokem glukózy.

Iasibon nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky
Po naředění: 24 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Po naředění: Uchovávejte při teplotě 2 – 8 °C (v chladničce).

Z mikrobiologického hlediska má být roztok spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání plně v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout dobu 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, jestliže naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Iasibon 6 mg je dodáván v baleních obsahujících 1, 5 a 10 injekčních lahviček (9 ml injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.ledna 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 30.září 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iasibon 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Pomocné látky se známým účinkem::
Obsahuje 0.86 mg laktózy (jako monohydrát laktózy). .

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.
Bílé kulaté bikonvexní tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Iasibon je indikován u dospělých pacientů k prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Iasibon by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování
Doporučená dávka je jedna 50 mg potahovaná tableta denně.

Zvláštní skupiny pacientů
Pacienti s poruchou jaterních funkcí
Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 50 and < 80 ml/min) není nutné upravovat dávky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) je doporučena úprava dávkování na jednu 50 mg potahovanou tabletu každý druhý den (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min) je doporučená dávka jedna 50 mg potahovaná tableta jednou týdně. Viz pokyny k dávkování výše.

*Starší pacienti (> 65 let)*Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena.
Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Perorální podání.

Tablety Iasibonu je nutné užívat po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a před prvním denním jídlem nebo nápojem. Před užitím tablet Iasibonu také nelze užívat žádné další léčivé přípravky a doplňky (včetně vápníku). Po požití tablety je třeba zůstat nalačno ještě dalších 30 minut. Kdykoliv v průběhu léčby tabletami Iasibonu je možné pít vodu. (viz bod 4.5). Voda s vysokou koncentrací vápníku se nemá používat. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.

- Tablety je nutné spolknout celé a zapít plnou sklenicí vody (180 až 240 ml), pacient přitom musí sedět nebo stát ve vzpřímené poloze.

- Po dobu 60 minut po požití Iasibonu nesmějí pacienti ulehnout.

- Pacienti nemají tablety žvýkat, cucat nebo drtit z důvodu rizika vzniku vředů v orofaryngeální oblasti.

- Iasibon lze zapíjet jedině vodou..

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie
- Abnormality funkce jícnu, které zpomalují jeho vyprázdňování, jako je zúžení nebo achalázie
- Neschopnost stát nebo zpříma sedět po dobu alespoň 60 minut po požití tablety

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálového metabolismu
Před zahájením léčby přípravkem Iasibon je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálového metabolismu. U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitaminu D.

Gastrointestinální podráždění
Perorálně podávané bisfosfonáty mohou vyvolat lokální podráždění sliznic horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k těmto možným dráždivým účinkům a vzhledem k možnému zhoršení primárního onemocnění je nutné postupovat opatrně, pokud se Iasibon podává pacientům s aktivním onemocněním horní části gastrointestinálního traktu (např. známý Barrettův jícen, dysfagie, jiné onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy).

U pacientů, kterým byly perorálně podávány bisfosfonáty, byly hlášeny nežádoucí účinky jako ezofagitida, vředy a eroze jícnu, které byly v některých případech závažné a vyžadovaly hospitalizaci; zřídka byly spojené s krvácením nebo po nich došlo ke zúžení nebo perforaci jícnu. Riziko závažných nežádoucích účinků jícnu se jeví vyšší u pacientů, kteří nedodržují pokyny o dávkování, a/nebo kteří nadále užívají perorálně bisfosfonáty poté, co se u nich rozvinuly příznaky poukazující na podráždění jícnu. Pacienti by měli věnovat zvýšenou pozornost pokynům o dávkování a mají být schopni je dodržovat (viz bod 4.2).

Lékaři by si měli všímat jakýchkoli projevů nebo příznaků signalizujících možnou reakci jícnu a pacienty případně upozornit, aby přestali užívat Iasibon a vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se u

nich rozvine dysfágie, odynofágie, bolest za hrudní kostí nebo se objeví nově vzniklé pálení žáhy, nebo se tento příznak zhoršuje.

Zatímco v kontrolovaných klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko, při perorálním podávání bisfosfonátů po jejich uvedení na trh byly hlášeny případy žaludečních a dvanáctníkových vředů, z nichž některé byly závažné a spojené s komplikacemi.

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika
Vzhledem k tomu, že sliznici trávicí trubice mohou také podráždit kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAIDs) a bisfosfonáty,, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

Osteonekróza čelisti
Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených ibandronátem (viz bod 4.8).
U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou ibandronátem doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:
- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatochirurgické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Iasibon. Během léčby mají být invazivní stomatochirurgické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Iasibon.
Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Iasibon, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní.. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné

u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru (viz bod 4.8).

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí
U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Renální funkce
Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobé léčbě Iasibonem docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při léčbě Iasibonem renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru.

Vzácné dědičné poruchy
Tablety Iasibonu obsahují laktózu, a proto nemají být podávány pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty
Opatrnost je třebau pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi léčivými přípravky a potravinami
Výrobky s obsahem vápníku a dalších vícemocných kationtů (jako je hliník, hořčík, železo), včetně mléka a jiných potravin, mohou narušovat vstřebávání přípravku Iasibon. Proto je nutné počkat s požíváním těchto výrobků a jídla nejméně 30 minut po perorálním užití léku.

Biologická dostupnost přípravku Iasibon se snižuje přibližně o 75 %, pokud se podávají 2 hodiny po běžném jídle. Proto se doporučuje užívat tablety po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a pacienti by měli zůstat nalačno nejméně 30 minut po užití léku (viz bod 4.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky
Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.

Antagonisté H_2 receptorů nebo jiné léčivé přípravky, které zvyšují pH žaludečního obsahu
U zdravých mužských dobrovolníků a žen po menopauze vedlo intravenózní podání ranitidinu ke zvýšení biologické dostupnosti kyseliny ibandronové o přibližně 20 % (což je v mezích běžného rozptylu biologické dostupnosti kyseliny ibandronové), patrně v důsledku snížené kyselosti žaludečního obsahu. Při souběžném podání přípravku Iasibon a antagonistů H_2 receptorů nebo léčivých přípravků, které zvyšují pH žaludečního obsahu, není nutné upravovat dávkování.

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika

Vzhledem k tomu, že kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAIDS) a bisfosfonáty mohou podráždit sliznici trávicí trubice, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání (viz bod 4.4).

Aminoglykosidy
Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnézemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto by Iasibon nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení
Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících samic potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Iasibon nemá být podáván.

Fertilita
Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti, gastrointestinální podráždění a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4). Léčba byla nejčastěji spojena s poklesem sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie), doprovázeného dyspepsií.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky
V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky ze dvou klíčových studií fáze III (Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 286 pacientů léčených kyselinou ibandronovou 50 mg podávaným perorálně), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po perorálním podání kyseliny ibandronové

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Exacerbace astmatu†
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie**				
Poruchy nervového systému		Parestezie, dysgeuzie (zkreslená chuť)			
Poruchy oka			Zánět oka†**		
Gastrointestinální poruchy	Ezofagitida, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea	Krvácení, duodenální vřed, gastritida, dysfagie, suchá ústa			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus		Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti†**, Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)†	Atypické fraktury dlouhých kostí kromě femuru
Poruchy ledvin a močových cest		Azotemie (uremie)			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, bolest			
Vyšetření		Zvýšení parathormonu v krvi			

**Viz další informace níže
†Identifikovány po uvedení přípravku na trh
Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie
Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Osteonekróza čelisti
Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru
Patofyziologie je nejistá, důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka
Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok
U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

O léčbě v případě předávkování kyselinou ibandronovou nejsou k dispozici žádné specifické údaje. Požití nadměrného množství přípravku ústy však může vést k poškození horní části trávicí trubice, mimo jiné k podráždění žaludku, pálení žáhy, zánětu jícnu a zánětu žaludku nebo vzniku vředu. K vyvázání kyseliny ibandronové je vhodné podat mléko nebo antacida. Vzhledem k riziku podráždění jícnu se nedoporučuje vyvolávat zvracení a pacienti by měli zůstat ve vzpřímené poloze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanizmus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ^{45}Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce, a tím ke sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce, a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při podání kyseliny ibandronové v dávce 50 mg byla hodnocena ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III, které trvaly 96 týdnů. Pacientky s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byly randomizováni do skupin léčených placebem (277 pacientů) nebo 50 mg kyseliny ibandronové (287 pacientů). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti
Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinických studiích byla doba do objevení se kostní komplikace (skeletal morbidity period rate, SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (skeletal related events, SREs):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny;
- chirurgická léčba zlomeniny;
- zlomeniny obratlů;
- nevertebrální zlomeniny.

Analýza SMPR byla korigovaná časem a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu méně než 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou za každé 12 týdenní období. Sloučené údaje z těchto studií ukázaly významný přínos léčby kyselinou ibandronovou 50 mg p.o. oproti placebu z hlediska snížení počtu SREs při hodnocení parametru SMPR ($p = 0,041$). Také bylo zjištěno 38 % snížení rizika rozvoje SREs u pacientů léčených kyselinou ibandronovou ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,62, $p = 0,003$). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n = 277	**Kyselina ibandronová 50 mg n = 287**	**Hodnota p**
SMPR (na jednoho pacienta a rok)	1,15	0,99	p = 0,041
Relativní riziko SRE	-	0,62	p = 0,003

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti
Při léčbě kyselinou ibandronovou 50 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní

při zahájení studie a byl provázen při srovnání s placebem významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení kvality života a stavu funkční výkonnosti dle WHO bylo ve skupině léčené kyselinou ibandronovou výrazně menší než ve skupině léčené placebem. Koncentrace markerů kostní resorpce CTx (C-terminální telopeptid uvolňovaný z kolagenu typu I) v moči se ve skupině léčené kyselinou ibandronovou ve srovnání s placebem významně snížila. Tento pokles koncentrace CTx v moči významně koreloval s primárním výsledným parametrem účinnosti na SMPR (Kendall-tau-b ($p< 0,001$)). Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Placebo n = 277	**Kyselina ibandronová 50 mg n = 287**	**Hodnota p**
Bolesti kostí *	0,20	-0,10	p = 0,001
Potřeba analgetik *	0,85	0,60	p = 0,019
Kvalita života *	-26,8	-8,3	p = 0,032
Skóre stavu funkční výkonnosti dle WHO *	0,54	0,33	p = 0,008
CTx v moči **	10,95	-77,32	p = 0,001

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.
** Medián změny od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)
U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Iasibon stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Absorpce*Vstřebávání kyseliny ibandronové v horní části trávicí trubice je po perorálním podání rychlé. Vrcholové plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 0,5 až 2 hodiny (medián 1 hodina) ve stavu nalačno a absolutní biologická dostupnost byla kolem 0,6 %. Rozsah vstřebávání je zhoršen, pokud je přípravek podán s jídlem nebo nápojem (kromě vody). Při podání se standardní snídaní se ve srovnání s podáním nalačno snižuje biologická dostupnost přibližně o 90 %. Při užití 30 minut před jídlem klesá biologická dostupnost přibližně o 30 %. Při užití kyseliny ibandronové 60 minut před jídlem není patrné snížení biologické dostupnosti.

Biologická dostupnost klesá přibližně o 75 %, pokud se přípravek Iasibon užívá 2 hodiny po standardním jídle. Proto se doporučuje užívat tablety po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a pacienti by měli zůstat nalačno nejméně 30 minut po užití léku (viz bod 4.2).

Distribuce
Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40 – 50 % cirkulující dávky. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 %, a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěsňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace

Vstřebaná frakce kyseliny ibandronové je z oběhu vychytávána v kostech (přibližně 40 – 50 %) a zbytek se v nezměněné podobě vylučuje ledvinami. Nevstřebaná frakce kyseliny ibandronové se v nezměněné podobě vyloučí stolicí.

Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale patrný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 až 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání.

Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 -160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 - 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi patrnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví
Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa
Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že chování kyseliny ibandronové v organismu by bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. U pacientů afrického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin je expozice kyselině ibandronové úměrná clearanci kreatininu (CLcr). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr $\leq$ 30 ml/min) léčených perorálně podávanou kyselinou ibandronovou v dávce 10 mg denně po dobu 21 dnů byly zjištěny 2-3 násobně vyšší koncentrace v plazmě oproti osobs normální funkcí ledvin (CLcr $\geq$ 80 ml/min). Celková clearance kyseliny ibandronové u osob s těžkou poruchou funkce ledvin klesla na 44 ml/min v porovnání se 129 ml/min u jedinců s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná.U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min) se doporučuje dávku upravit (viz bod 4.2).

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)
U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce kyseliny ibandronové v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)
Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod poškození ledvin).

Pediatrická populace(viz body 4.2 a 5.1)
U osob mladších 18 let nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Iasibon.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Kancerogenita
Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita
U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně nebo perorálně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenním účinku. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávaném spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Povidon
Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Glycerol-dibehenát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety:
Monohydrát laktózy
Makrogol 4000
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Iasibon 50 mg potahované tablety je dodáván v polyamid/Al/PVC – hliníkových blistrech v baleních 3, 6, 9, 28 nebo 84 tablet, v kartonové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.ledna 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 30.září 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Názvy a adresy výrobců odpovědných za propouštění šarží

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

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

Potahované tablety

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

a

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

Tištěná verze příbalové informace léčivého přípravku musí obsahovat název a adresu výrobce odpovědného za propouštění příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iasibon 1 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka s 1 ml koncentrátu obsahuje 1 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, kyselina octová (99 %), trihydrát octanu sodného a voda na injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok1 ampulka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání, pro infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání. Po naředění je infuzní roztok stabilní po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C (v chladničce).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/659/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Iasibon 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AMPULKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Iasibon 1 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iasibon 2 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka s 2 ml koncentrátu obsahuje 2 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, kyselina octová (99%), trihydrát octanu sodného a voda na injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 ampulka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání, pro infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání. Po naředění je infuzní roztok stabilní po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C (v chladničce).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/659/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Iasibon 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AMPULKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Iasibon 2 mg koncentrát pro infuzní roztokacidum ibandronicum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iasibon 6 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, kyselina octová (99%), trihydrát octanu sodného a voda na injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání, pro infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání Po naředění je infuzní roztok stabilní po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C (v chladničce)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Iasibon 6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Iasibon 6 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iasibon 50 mg potahované tablety
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tablety také obsahují laktózy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

3 potahované tablety
6 potahovaných tablet
9 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nekousejte, necucejte nebo nedrťte
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo \dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Iasibon 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iasibon 50 mg potahované tablety
acidum ibandronicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Iasibon 1 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:
1. Co je Iasibon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon používat
3. Jak se Iasibon používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Iasibon uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Iasibon a k čemu se používá

Přípravek Iasibon obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Iasibon je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí (kostní „metastázy“).
- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur).
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii.

Přípravek Iasibon lze rovněž předepsat v případě zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění.

Přípravek Iasibon snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.Zabraňuje tomu, aby byly vaše kosti oslabené.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon používat

Nepoužívejte Iasibon:
- jestliže jste alergický(á)/ na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Iasibon používat.

Upozornění a opatření
U pacientů s nádorovým onemocněním léčených ibandronátem byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:
- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Iasibon absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Iasibon.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

U pacientů dlouhodobě léčených ibandronátem byly také hlášeny atypické zlomeniny jiných dlouhých kostí, např. loketní a holenní. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním poranění nebo i bez něj a u některých pacientů se na postiženém místě objeví bolest ještě před vznikem úplné zlomeniny.

Před použitím přípravku Iasibon se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:
- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty • jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D, vápníku nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- jestliže máte srdeční obtíže a Váš lékař Vám doporučil omezit denní příjem tekutin.

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy závažné alergické reakce, někdy končící úmrtím.
Okamžitě oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, jako je zkrácení dechu/obtížné dýchání, pocit tísně v krku, otok jazyka, závrať, pocit ztráty vědomí, zčervenání nebo otok obličeje, vyrážka na těle, nevolnost a zvracení (viz bod 4).

Děti a dospívající
Přípravek Iasibon se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Iasibon
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.. To je proto, že přípravek Iasibon může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Iasibon.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud dostáváte určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Iasibon mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neměla byste přípravek Iasibon používat. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Iasibon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

3. Jak se přípravek Iasibon používá

Používání tohoto léku
- Přípravek Iasibon obvykle podává lékař nebo zdravotnický personál, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.
- Obvykle se podává ve formě infuze do žíly.

Při podávání přípravku Iasibon Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, zda Vám podává správné množství léku.

Kolik přípravku budete dostávat
Podle Vašeho onemocnění lékař rozhodne, jaké množství přípravku Iasibon budete dostávat.
Pokud máte rakovinu prsu, která se rozšířila do kostí, doporučená dávka je 6 ampulky (6 mg) každé 3-4 týdny podaná ve formě infuze do žíly po dobu alespoň 15 minut.

Pokud máte zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění, doporučená dávka je jednorázové podání 2 ampulky (2 mg) nebo 4 ampulky (4 mg) v závislosti na závažnosti Vašeho onemocnění. Lék má být podán ve formě infuze do žíly po dobu dvou hodin. V případě nedostatečné odpovědi nebo při opětném propuknutí Vašeho onemocnění může být zváženo opakované podání dávky.

Pokud máte problémy s ledvinami, může lékař dávku a trvání nitrožilní infuze upravit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)
- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časné známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časné známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáně) v čelistní kosti).
- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci (viz bod 2).
- závažné nežádoucí kožní reakce
- bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)
- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a zimnice, člověk se celkově necítí dobře, únavy, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Tyto příznaky obvykle vymizí během několika hodin nebo dnů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři
- zvýšení tělesné teploty
- bolest žaludku a břicha, porucha trávení, nevolnost, zvracení nebo průjem (řídká stolice)
- nízká hladina vápníku nebo fosfátů v krvi
- změny výsledků krevních testů, např. gamaglutamyl-transferázy nebo kreatininu
- problém se srdečním rytmem nazývaný „raménková blokáda“
- bolest kostí nebo svalů
- bolest hlavy, závrať nebo pocit slabosti
- pocit žízně, bolest v krku, změny v chuti
- otoky dolních končetin nebo nohou
- bolest kloubů, artritida nebo jiné problémy s klouby
- problémy s příštítnými tělísky
- podlitiny
- infekce
- problém s očima nazývaný „šedý zákal“
- kožní problémy
- problémy se zuby

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)
- třes nebo chvění
- příliš nízká tělesná teplota (hypotermie)
- postižení krevních cév v mozku nazývané „cerebrovaskulární porucha“ (cévní mozková příhoda nebo krvácení do mozku)
- problémy se srdcem nebo krevním oběhem (včetně bušení srdce, srdečního infarktu, hypertenze (vysokého krevního tlaku) a křečových žil)
- změny počtu krvinek (anémie)
- vysoká hladina alkalické fosfatázy v krvi
- zadržování tekutin a otoky („lymfedém“)
- tekutina na plicích
- žaludeční problémy, např. „gastroenteritida“ nebo „gastritida“
- žlučové kameny
- neschopnost močení, cystitida (zánět močového měchýře)
- migréna
- bolest v průběhu nervů, poškození nervových kořenů
- hluchota

- zvýšená citlivost ke sluchovým, chuťovým nebo dotykovým podnětům, nebo změny čichu
- obtíže s polykáním
- vředy v ústech, otoky rtů („cheilitida“), ústní moučnivka
- svědění nebo brnění v okolí úst
- pánevní bolest, výtok, svědění nebo bolest v pochvě
- kožní výrůstky nazývané „benigní novotvar kůže“
- ztráta paměti
- problémy se spaním, pocit úzkosti, emoční labilita nebo výkyvy nálady
- kožní vyrážka
- vypadávání vlasů
- poranění nebo bolest v místě vpichu injekce
- ztráta tělesné hmotnosti
- cysta na ledvinách (tekutinou naplněný útvar v ledvinách)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Iasibon uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Po naředění je infuzní roztok stabilní 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce).
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iasibon obsahuje
- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna ampulka s 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 1 mg kyseliny ibandronové (jako monohydrátu natrium-ibandronátu).
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina octová (99 %), trihydrát octanu sodného a voda na injekci.

Jak přípravek Iasibon vypadá a co obsahuje toto balení
Iasibon je bezbarvý, čirý roztok. Iasibon 1 mg je dodáván v baleních obsahujících 1 ampulku (2 ml ampulka ze skla typu I). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Držitel rozhodnutí o registraci
Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Výrobce
Pharmathen S.A.

Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky : http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Dávkování: Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami
Doporučené dávkování k prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg nitrožilně každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí v průběhu alespoň 15 minut.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s mírnou formou poškození funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně závažnou formou poškození funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo závažnou formou poškození funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující doporučení:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem [1] a doba [2] infuze
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

[1] 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy
[2] Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a CLcr < 50 ml/min nebyla doba infu ze trvající 15 minut dosud studována.

Dávkování: Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem
Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se obvykle podává během hospitalizace. Dávku určí lékař po posouzení následujících faktorů:

Před léčbou Iasibonem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba vzít v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může zvýšená hladina sérového vápníku poklesnout na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 1819 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Způsob a cesta podání
Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

K tomuto účelu se obsah injekční lahvičky používá následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami – obsah lahvičky se přidá ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 100 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu nejméně 15 minut. Viz také výše uvedený odstavec o dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin.
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah lahvičky se přidá k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 500 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu minimálně 2 hodin.

Poznámka:
Aby byl vyloučen možný vznik inkompatibility, musí být Iasibon koncentrát pro infuzní roztok mísen pouze s izotonickým roztokem chloridu sodného nebo s 5% roztokem dextrózy. Iasibon koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

Naředěný roztok je určen k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý roztok bez částic.

Doporučuje se použít roztok okamžitě po naředění (viz bod 5 této příbalové informace - "Jak přípravek Iasibon uchovávat").

Přípravek Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze. Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl Iasibon koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

Četnost podání
Při léčbě nádorové hyperkalcemie se Iasibon koncentrát pro infuzní roztok obvykle podává jednorázovou infuzí.

Doporučený interval opakování infuze v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 3-4 týdny.

Délka léčby
Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodu hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

U pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami se doporučuje podávat infuzi Iasibonu každé 3-4 týdny. V klinických studiích trvala léčba až 96 týdnů.

Předávkování
S akutní otravou Iasibonem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou zkušenosti. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat.

Klinicky závažnou hypokalcemii (velmi nízká koncentrace vápníku v séru) lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Iasibon 2 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:
1. Co je Iasibon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon používat
3. Jak se Iasibon používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Iasibon uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Iasibon a k čemu se používá

Přípravek Iasibon obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Iasibon je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí (kostní „metastázy“).
- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur).
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii.

Přípravek Iasibon lze rovněž předepsat v případě zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění.

Přípravek Iasibon snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.Zabraňuje tomu, aby byly vaše kosti oslabené.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon používat

Nepoužívejte Iasibon:
- jestliže jste alergický(á)/ na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Isasibon používat.

Upozornění a opatření
U pacientů s nádorovým onemocněním léčených ibandronátem byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:
- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Iasibon absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Iasibon.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

U pacientů dlouhodobě léčených ibandronátem byly také hlášeny atypické zlomeniny jiných dlouhých kostí, např. loketní a holenní. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním poranění nebo i bez něj a u některých pacientů se na postiženém místě objeví bolest ještě před vznikem úplné zlomeniny.

Před použitím přípravku Iasibon se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:
- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty • jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D, vápníku nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- jestliže máte srdeční obtíže a Váš lékař Vám doporučil omezit denní příjem tekutin.

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy závažné alergické reakce, někdy končící úmrtím.
Okamžitě oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, jako je zkrácení dechu/obtížné dýchání, pocit tísně v krku, otok jazyka, závrať, pocit ztráty vědomí, zčervenání nebo otok obličeje, vyrážka na těle, nevolnost a zvracení (viz bod 4).

Děti a dospívající
Přípravek Iasibon se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Iasibon
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.. To je proto, že přípravek Iasibon může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Iasibon.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud dostáváte určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Iasibon mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neměla byste přípravek Iasibon používat. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Iasibon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

3. Jak se přípravek Iasibon používá

Používání tohoto léku
- Přípravek Iasibon obvykle podává lékař nebo zdravotnický personál, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.
- Obvykle se podává ve formě infuze do žíly.

Při podávání přípravku Iasibon Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, zda Vám podává správné množství léku.

Kolik přípravku budete dostávat
Podle Vašeho onemocnění lékař rozhodne, jaké množství přípravku Iasibon budete dostávat.
Pokud máte rakovinu prsu, která se rozšířila do kostí, doporučená dávka je 3 ampulky (6 mg) každé 3-4 týdny podaná ve formě infuze do žíly po dobu alespoň 15 minut.

Pokud máte zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění, doporučená dávka je jednorázové podání 1 ampulka (2 mg) nebo 4 ampulky (4 mg) v závislosti na závažnosti Vašeho onemocnění. Lék má být podán ve formě infuze do žíly po dobu dvou hodin. V případě nedostatečné odpovědi nebo při opětném propuknutí Vašeho onemocnění může být zváženo opakované podání dávky.

Pokud máte problémy s ledvinami, může lékař dávku a trvání nitrožilní infuze upravit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)
- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časné známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časné známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáně) v čelistní kosti).
- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci (viz bod 2).
- závažné nežádoucí kožní reakce
  bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)
- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a zimnice, člověk se celkově necítí dobře, únavy, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Tyto příznaky obvykle vymizí během několika hodin nebo dnů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři
- zvýšení tělesné teploty
- bolest žaludku a břicha, porucha trávení, nevolnost, zvracení nebo průjem (řídká stolice)
- nízká hladina vápníku nebo fosfátů v krvi
- změny výsledků krevních testů, např. gamaglutamyl-transferázy nebo kreatininu
- problém se srdečním rytmem nazývaný „raménková blokáda“
- bolest kostí nebo svalů
- bolest hlavy, závrať nebo pocit slabosti
- pocit žízně, bolest v krku, změny v chuti
- otoky dolních končetin nebo nohou
- bolest kloubů, artritida nebo jiné problémy s klouby
- problémy s příštítnými tělísky
- podlitiny
- infekce
- problém s očima nazývaný „šedý zákal“
- kožní problémy
- problémy se zuby

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)
- třes nebo chvění
- příliš nízká tělesná teplota (hypotermie)
- postižení krevních cév v mozku nazývané „cerebrovaskulární porucha“ (cévní mozková příhoda nebo krvácení do mozku)
- problémy se srdcem nebo krevním oběhem (včetně bušení srdce, srdečního infarktu, hypertenze (vysokého krevního tlaku) a křečových žil)
- změny počtu krvinek (anémie)
- vysoká hladina alkalické fosfatázy v krvi
- zadržování tekutin a otoky („lymfedém“)
- tekutina na plicích
- žaludeční problémy, např. „gastroenteritida“ nebo „gastritida“
- žlučové kameny
- neschopnost močení, cystitida (zánět močového měchýře)
- migréna
- bolest v průběhu nervů, poškození nervových kořenů
- hluchota

- zvýšená citlivost ke sluchovým, chuťovým nebo dotykovým podnětům, nebo změny čichu
- obtíže s polykáním
- vředy v ústech, otoky rtů („cheilitida“), ústní moučnivka
- svědění nebo brnění v okolí úst
- pánevní bolest, výtok, svědění nebo bolest v pochvě
- kožní výrůstky nazývané „benigní novotvar kůže“
- ztráta paměti
- problémy se spaním, pocit úzkosti, emoční labilita nebo výkyvy nálady
- kožní vyrážka
- vypadávání vlasů
- poranění nebo bolest v místě vpichu injekce
- ztráta tělesné hmotnosti
- cysta na ledvinách (tekutinou naplněný útvar v ledvinách)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři lékárníkovi nebo zdravotní sestře.. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Iasibon uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Po naředění je infuzní roztok stabilní 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce).
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iasibon obsahuje
- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna ampulka s 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 2 mg kyseliny ibandronové (jako monohydrátu natrium-ibandronátu).
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina octová (99 %), trihydrát octanu sodného a voda na injekci.

Jak přípravek Iasibon vypadá a co obsahuje toto balení
Iasibon je bezbarvý, čirý roztok. Iasibon 2 mg je dodáván v baleních obsahujících 1 ampulku (4 ml ampulka ze skla typu I). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Výrobce
Pharmathen S.A.

Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Dávkování: Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami
Doporučené dávkování k prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg nitrožilně každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí v průběhu alespoň 15 minut.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s mírnou formou poškození funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně závažnou formou poškození funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo závažnou formou poškození funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující doporučení:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem [1] a doba [2] infuze
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

[1] 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy
[2] Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a CLcr < 50 ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Dávkování: Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem
Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se obvykle podává během hospitalizace. Dávku určí lékař po posouzení následujících faktorů:

Před léčbou Iasibonem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba vzít v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může zvýšená hladina sérového vápníku poklesnout na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 1819 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Způsob a cesta podání
Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

K tomuto účelu se obsah injekční lahvičky používá následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami – obsah lahvičky se přidá ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infuze se podává po dobu nejméně 15 minut. Viz také výše uvedený odstavec o dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin.
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah lahvičky se přidá k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infuze se podává po dobu minimálně 2 hodin.

Poznámka:
Aby byl vyloučen možný vznik inkompatibility, musí být Iasibon koncentrát pro infuzní roztok mísen pouze s izotonickým roztokem chloridu sodného nebo s 5% roztokem dextrózy. Iasibon koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

Naředěný roztok je určen k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý roztok bez částic.

Doporučuje se použít roztok okamžitě po naředění (viz bod 5 této příbalové informace - "Jak přípravek Iasibon uchovávat").

Přípravek Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze. Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl Iasibon koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

Četnost podání
Při léčbě nádorové hyperkalcemie se Iasibon koncentrát pro infuzní roztok obvykle podává jednorázovou infuzí.

Doporučený interval opakování infuze v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 3-4 týdny.

Délka léčby
Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodu hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

U pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami se doporučuje podávat infuzi Iasibonu každé 3-4 týdny. V klinických studiích trvala léčba až 96 týdnů.

Předávkování
S akutní otravou Iasibonem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou zkušenosti. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat.

Klinicky závažnou hypokalcemii (velmi nízká koncentrace vápníku v séru) lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Iasibon 6 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:
1. Co je Iasibon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon používat
3. Jak se Iasibon používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Iasibon uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Iasibon a k čemu se používá

Přípravek Iasibon obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Iasibon je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí (kostní „metastázy“).
- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur).
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii.

Přípravek Iasibon lze rovněž předepsat v případě zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění.

Přípravek Iasibon snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.Zabraňuje tomu, aby byly vaše kosti oslabené.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon používat

Nepoužívejte Iasibon:
- jestliže jste alergický(á)/ na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Isasibon používat.

Upozornění a opatření
U pacientů s nádorovým onemocněním léčených ibandronátem byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:
- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Iasibon absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Iasibon.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

U pacientů dlouhodobě léčených ibandronátem byly také hlášeny atypické zlomeniny jiných dlouhých kostí, např. loketní a holenní. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním poranění nebo i bez něj a u některých pacientů se na postiženém místě objeví bolest ještě před vznikem úplné zlomeniny.

Před použitím přípravku Iasibon se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:
- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty • jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D, vápníku nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- jestliže máte srdeční obtíže a Váš lékař Vám doporučil omezit denní příjem tekutin.

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy závažné alergické reakce, někdy končící úmrtím.
Okamžitě oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, jako je zkrácení dechu/obtížné dýchání, pocit tísně v krku, otok jazyka, závrať, pocit ztráty vědomí, zčervenání nebo otok obličeje, vyrážka na těle, nevolnost a zvracení (viz bod 4).

Děti a dospívající
Přípravek Iasibon se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Iasibon
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.. To je proto, že přípravek Iasibon může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Iasibon.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud dostáváte určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Iasibon mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neměla byste přípravek Iasibon používat. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Iasibon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

3. Jak se přípravek Iasibon používá

Používání tohoto léku
- Přípravek Iasibon obvykle podává lékař nebo zdravotnický personál, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.
- Obvykle se podává ve formě infuze do žíly.

Při podávání přípravku Iasibon Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, zda Vám podává správné množství léku.

Kolik přípravku budete dostávat
Podle Vašeho onemocnění lékař rozhodne, jaké množství přípravku Iasibon budete dostávat.
Pokud máte rakovinu prsu, která se rozšířila do kostí, doporučená dávka je 1 injekční lahvička (6 mg) každé 3-4 týdny podaná ve formě infuze do žíly po dobu alespoň 15 minut.

Pokud máte zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění, doporučená dávka je jednorázové podání 2 mg nebo 4 mg v závislosti na závažnosti Vašeho onemocnění. Lék má být podán ve formě infuze do žíly po dobu dvou hodin.

V případě nedostatečné odpovědi nebo při opětném propuknutí Vašeho onemocnění může být zváženo opakované podání dávky.

Pokud máte problémy s ledvinami, může lékař dávku a trvání nitrožilní infuze upravit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)
- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časné známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časné známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáně) v čelistní kosti).
- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci (viz bod 2).
- závažné nežádoucí kožní reakce
  bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)
- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a zimnice, člověk se celkově necítí dobře, únavy, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Tyto příznaky obvykle vymizí během několika hodin nebo dnů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři
- zvýšení tělesné teploty
- bolest žaludku a břicha, porucha trávení, nevolnost, zvracení nebo průjem (řídká stolice)
- nízká hladina vápníku nebo fosfátů v krvi
- změny výsledků krevních testů, např. gamaglutamyl-transferázy nebo kreatininu
- problém se srdečním rytmem nazývaný „raménková blokáda“
- bolest kostí nebo svalů
- bolest hlavy, závrať nebo pocit slabosti
- pocit žízně, bolest v krku, změny v chuti
- otoky dolních končetin nebo nohou
- bolest kloubů, artritida nebo jiné problémy s klouby
- problémy s příštítnými tělísky
- podlitiny
- infekce
- problém s očima nazývaný „šedý zákal“
- kožní problémy
- problémy se zuby

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)
- třes nebo chvění
- příliš nízká tělesná teplota (hypotermie)
- postižení krevních cév v mozku nazývané „cerebrovaskulární porucha“ (cévní mozková příhoda nebo krvácení do mozku)
- problémy se srdcem nebo krevním oběhem (včetně bušení srdce, srdečního infarktu, hypertenze (vysokého krevního tlaku) a křečových žil)
- změny počtu krvinek (anémie)
- vysoká hladina alkalické fosfatázy v krvi
- zadržování tekutin a otoky („lymfedém“)
- tekutina na plicích
- žaludeční problémy, např. „gastroenteritida“ nebo „gastritida“
- žlučové kameny
- neschopnost močení, cystitida (zánět močového měchýře)
- migréna
- bolest v průběhu nervů, poškození nervových kořenů
- hluchota

- zvýšená citlivost ke sluchovým, chuťovým nebo dotykovým podnětům, nebo změny čichu
- obtíže s polykáním
- vředy v ústech, otoky rtů („cheilitida“), ústní moučnivka
- svědění nebo brnění v okolí úst
- pánevní bolest, výtok, svědění nebo bolest v pochvě
- kožní výrůstky nazývané „benigní novotvar kůže“
- ztráta paměti
- problémy se spaním, pocit úzkosti, emoční labilita nebo výkyvy nálady
- kožní vyrážka
- vypadávání vlasů
- poranění nebo bolest v místě vpichu injekce
- ztráta tělesné hmotnosti
- cysta na ledvinách (tekutinou naplněný útvar v ledvinách)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Iasibon uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Po naředění je infuzní roztok stabilní 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce).
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iasibon obsahuje
- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna ampulka s 6 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 6 mg kyseliny ibandronové (jako monohydrátu natrium-ibandronátu).
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina octová (99 %), trihydrát octanu sodného a voda na injekci.

Jak přípravek Iasibon vypadá a co obsahuje toto balení
Iasibon je bezbarvý, čirý roztok. Iasibon 6 mg je dodáván v baleních obsahujících 1, 5 a 10 injekčních lahviček (9 ml injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Výrobce
Pharmathen S.A.

Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.
Sími: +354 522 2900

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

Italia

Suomi/Finland

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Dávkování: Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami
Doporučené dávkování k prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg nitrožilně každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí v průběhu alespoň 15 minut.

Pacienti s onemocněním ledvin
U pacientů s mírnou formou poškození funkce ledvin (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně závažnou formou poškození funkce ledvin (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) nebo závažnou formou poškození funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující doporučení:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem [1] a doba [2] infuze
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

[1] 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy
[2] Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a CLcr < 50 ml/min nebyla doba infu ze trvající 15 minut dosud studována.

Dávkování: Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem
Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se obvykle podává během hospitalizace. Dávku určí lékař po posouzení následujících faktorů:

Před léčbou Iasibonem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba vzít v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může zvýšená hladina sérového vápníku poklesnout na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 1819 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Způsob a cesta podání
Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

K tomuto účelu se obsah injekční lahvičky používá následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami – obsah lahvičky se přidá ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 100 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu nejméně 15 minut. Viz také výše uvedený odstavec o dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin.
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah lahvičky se přidá k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 500 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu minimálně 2 hodin.

Poznámka:
Aby byl vyloučen možný vznik inkompatibility, musí být Iasibon koncentrát pro infuzní roztok mísen pouze s izotonickým roztokem chloridu sodného nebo s 5% roztokem dextrózy. Iasibon koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

Naředěný roztok je určen k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý roztok bez částic.

Doporučuje se použít roztok okamžitě po naředění (viz bod 5 této příbalové informace - "Jak přípravek Iasibon uchovávat").

Přípravek Iasibon koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze. Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl Iasibon koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

Četnost podání
Při léčbě nádorové hyperkalcemie se Iasibon koncentrát pro infuzní roztok obvykle podává jednorázovou infuzí.

Doporučený interval opakování infuze v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 3-4 týdny.

Délka léčby
Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodu hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

U pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami se doporučuje podávat infuzi Iasibonu každé 3-4 týdny. V klinických studiích trvala léčba až 96 týdnů.

Předávkování
S akutní otravou Iasibonem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou zkušenosti. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat.

Klinicky závažnou hypokalcemii (velmi nízká koncentrace vápníku v séru) lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Iasibon 50 mg potahované tablety
acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje. .
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:
1. Co je Iasibon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon užívat
3. Jak se Iasibon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek Iasibon uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Iasibon a k čemu se používá

Přípravek Iasibon obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Iasibon je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí (kostní „metastázy“).

- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur).
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii.

Přípravek Iasibon snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.Zabraňuje tomu, aby byly vaše kosti oslabené

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Iasibon užívat

Neužívejte přípravek Iasibon
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte problémy s trávicí trubicí/jícnem, např. zúžení jícnu nebo obtíže s polykáním
- jestliže nevydržíte stát nebo sedět vzpřímeně po dobu alespoň jedné hodiny (60 minut)jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Iasibon používat.

Upozornění a opatření:

U pacientů s nádorovým onemocněním léčených ibandronátem byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:
- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Iasibon absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Iasibon.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

U pacientů dlouhodobě léčených ibandronátem byly také hlášeny atypické zlomeniny jiných dlouhých kostí, např. loketní a holenní. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním poranění nebo i bez něj a u některých pacientů se na postiženém místě objeví bolest ještě před vznikem úplné zlomeniny.

Před užitím přípravku Iasibon se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty
- jestliže máte jakékoliv problémy s polykáním nebo trávením
- jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami.

Mohou se objevit příznaky jako podráždění, zánět nebo vředy jícnu/trávicí trubice, často s příznaky, jako jsou závažná bolest na hrudi, výrazná bolest při polykání jídla a/nebo tekutin, těžká nauzea (nevolnost) nebo zvracení, a to zvláště pokud v průběhu jedné hodiny od užití přípravku Iasibon nevypijete plnou sklenici vody a/nebo pokud si lehnete. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, přestaňte přípravek Iasibon užívat a okamžitě to řekněte svému lékaři (viz body 3 a 4).

Děti a dospívající
Přípravek Iasibon se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Iasibon
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je proto, že přípravek Iasibon může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Iasibon.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud dostáváte jakýkoliv z následujících léků:
- potravinové doplňky obsahující vápník, hořčík, železo nebo hliník
- acetylsalicylovou kyselinu a nesteroidní protizánětlivé přípravky nazývané „NSAID“, jako jsou ibuprofen nebo naproxen. To je proto, že NSAID i přípravek Iasibon mohou dráždit žaludek a střevo.
- určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Iasibon mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Užívání léčivých přípravků, které snižují množství kyseliny v žaludku, jako je cimetidin a ranitidin, může mírně zvyšovat účinky přípravku Iasibon.

Přípravek Iasibon s jídlem a pitím
Neužívejte přípravek Iasibon s jídlem nebo s jakýmkoliv nápojem s výjimkou vody, neboť přípravek Iasibon je méně účinný, pokud je užíván s jídlem nebo s pitím (viz bod 3).

Vezměte si přípravek Iasibon minimálně 6 hodin poté, co jste naposledy měl(a) cokoliv k jídlu, pití nebo jste užil(a) další léky či potravinové doplňky (např. přípravky obsahující vápník (mléko), hliník, hořčík a železo), s výjimkou vody. Jakmile si vezmete přípravek Iasibon, vyčkejte alespoň 30 minut. Poté si můžete dát Vaše první jídlo a nápoj a vzít si další léky či potravinové doplňky (viz bod 3).

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neužívejte přípravek Iasibon.
Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Iasibon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Iasibon obsahuje laktózu.
Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Iasibon užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
Vezměte si přípravek Iasibon minimálně 6 hodin poté, co jste naposledy měl(a) cokoliv k jídlu, pití nebo jste užil(a) další léky či potravinové doplňky, s výjimkou vody. K zapití nepoužívejte vodu s vysokou koncentrací vápníku. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.

Při užívání přípravku Iasibon Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, že Vám podává správné množství léku.

Užívání tohoto léku
Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Iasibon ve správný čas a správným způsobem. To je proto, že přípravek Iasibon může způsobovat podráždění, zánět nebo vředy v trávicí trubici/jícnu.
Tomu můžete zabránit následujícím způsobem:

- Vezměte si tabletu jakmile vstanete, ještě předtím, než si vezmete první jídlo, pití, jakýkoli lék nebo potravinový doplněk.

- Vezměte si tabletu a zapijte ji plnou sklenicí vody (přibližně 200 ml). Tabletu nezapíjejte ničím jiným než vodou.

- Spolkněte tabletu vcelku. Tabletu nežvýkejte, necucejte ani nedrťte. Nenechávejte tabletu rozpustit v ústech.

- Po užití tablety vyčkejte alespoň 30 minut. Poté si můžete vzít první jídlo a pití a užít jakékoli léky nebo potravinové doplňky.

- Při užívání tablet zůstaňte ve vzpřímené poloze (vsedě nebo vestoje) po dobu alespoň jedné hodiny (60 minut), jinak může část přípravku proniknout zpět do trávicí trubice/jícnu.

Jaké množství přípravku se užívá
Obvyklá dávka přípravku Iasibon je jedna tableta každý den. Pokud máte středně závažné problémy s ledvinami, může lékař dávku snížit na jednu tabletu každý druhý den. Pokud máte závažné problémy s ledvinami, může lékař dávku snížit na jednu tabletu každý týden.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Iasibon, než jste měl(a)
Pokud jste užil(a) více tablet okamžitě vyhledejte lékaře nebo zdravotnické zařízení. Před odchodem vypijte plnou sklenici mléka.Nevyvolávejte zvracení a nelehejte si.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Iasibon
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud užíváte tabletu každý den, vynechejte jednu dávku úplně a poté pokračujte jako obvykle následující den. Pokud užíváte tabletu obden nebo jednou týdně, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Iasibon
Pokračujte v užívání přípravku Iasibon tak dlouho, jak Vám řekl Váš lékař. To je proto, že tento lék účinkuje pouze, pokud se užívá neustále.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- pocit na zvracení, pálení žáhy a nepříjemné polykání (zánět jícnu/trávicí trubice)

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)
- závažná bolest žaludku. To může být známka vředu na první části tenkého střeva (dvanáctníku), který krvácí, nebo zánětu žaludku (gastritida)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)
- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časné známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)
- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časné známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáně) v čelistní kosti).
- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci.
- závažné nežádoucí kožní reakce
- bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)
- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- bolest břicha, porucha trávení
- nízká hladina vápníku v krvi
- slabost

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)
- bolest na hrudi
- svědění nebo brnění kůže (parestezie)
- příznaky podobné chřipce, celkový pocit nevole nebo bolesti
- sucho v ústech, zvláštní pachuť v ústech nebo potíže s polykáním
- anémie (snížený počet červených krvinek)
- vysoká hladina močoviny nebo vysoká hladina hormonů příštitných tělísek v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Iasibon uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iasibon obsahuje
- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronové (ve formě monohydrátu natrium-ibandronátu).

Dalšími složkami jsou:

- Jádro tablety: povidon, mikrokrystalická celulóza, krospovidon, předbobtnalý kukuřičný škrob, glycerol-dibehenát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- potahová vrstva: oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), makrogol 4000.

Jak přípravek Iasibon vypadá a co obsahuje toto balení
Potahované tablety Iasibon 50 mg jsou bílé kulaté bikonvexní tablety dodávané v polyamid/Al/PVC – hliníkových blistrech. Jsou dodávány v baleních po 3, 6, 9, 28 a 84 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

Výrobce
Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Řecko

a

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Danmark
Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

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

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

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

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

Malta
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu.