

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ibandronat PharmaS, 150 mg, film tablete

INN: ibandronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 150mg ibandronske kiseline (u obliku natrijum-ibandronat, monohidrata).

Pomoćna supstanca: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija osteoporoze kod žena u postmenopauzi kod kojih postoji povećani rizik od fraktura (*videti odeljak 5.1*).

Dokazano je smanjenje rizika od pojave vertebralnih fraktura, dok efikasnost kod fraktura vrata femura nije utvrđena.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna film tableta od 150 mg jednom mesečno. Najbolje je tabletu uzeti istog datuma svakog meseca.

Lek Ibandronat PharmaS treba da se uzima ujutru, na prazan stomak (najmanje 6 sati od poslednjeg obroka) i jedan sat pre prvog uzimanja hrane ili tečnosti (osim obične vode) tog dana (*videti odeljak 4.5*), ili pre bilo kog drugog, leka ili dodatka ishrani, koji se uzimaju oralno (uključujući i kalcijum).

Ukoliko se propusti doza leka, pacijentkinji treba savetovati da uzme jednu tabletu leka Ibandronat PharmaS od 150 mg odmah narednog jutra u odnosu na dan kada je uočen propust, osim ako je do sledeće predviđene doze preostalo manje od 7 dana. Pacijentkinja potom treba da se vrati na uzimanje iste doze jednom mesečno, na prvobitno utvrđeni datum.

Međutim, ako je do naredne doze ostalo manje od 7 dana, pacijentkinja treba da sačeka da dođe vreme za narednu dozu, a onda da nastavi sa uzimanjem jedne tablete mesečno, prema prvobitno propisanom režimu.

Ne smeju se uzimati dve tablete u istoj nedelji.

Pacijentkinje treba da uzimaju suplemente kalcijuma i/ili vitamina D, ako ih hranom ne unose dovoljno (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Nije utvrđena optimalna dužina trajanja terapije bisfosfonatima u lečenju osteoporoze. Potrebu za kontinuiranom terapijom treba periodično preispitivati, imajući u vidu koristi i potencijalne rizike primene leka Ibandronat PharmaS kod svake pacijentkinje ponasob, a naročito posle 5 ili više godina primene.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Ibandronat PharmaS se ne preporučuje kod pacijentkinja sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min, zbog ograničenog kliničkog iskustva (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijentkinja sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, kada je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 mL/min.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doze (*videti odeljak 5.2*).

Starija populacija (pacijenti preko 65 godina starosti):

Nije potrebno prilagođavanje doze (*videti odeljak 5.2*).

Pedijatrijski pacijenti:

Lek Ibandronat PharmaS nema svrsishodnu primenu kod dece uzrasta ispod 18 godina i nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji (*videti odeljke 5.1 i 5.2*).

Način primene

Za oralnu primenu.

- Tablete treba progutati cele, uz čašu obične vode (180 do 240 mL) dok je pacijent u sedećem ili stojećem, uspravnom položaju. Ne koristiti vodu sa velikom koncentracijom kalcijuma. Ukoliko postoji zabrinutost u vezi potencijalno velike koncentracije kalcijuma u vodi sa česme (tvrda voda), savetuje se upotreba flaširane vode sa malim sadržajem minerala.
- Ne treba ležati tokom jednog sata po uzimanju leka Ibandronat PharmaS.
- Obična voda je jedina tečnost sa kojom treba unositi ovaj lek.
- Ne treba žvakati ni sisati ove tablete, jer može doći do razvoja orofaringealnih ulceracija.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na ibandronsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (*videti odeljak 6.1*),
- Hipokalcemija,
- Poremećaji ezofagusa koji dovode do odlaganja njegovog pražnjenja, kao što su strikture ili ahalazija,
- Nemogućnost da pacijent stoji ili sedi uspravno tokom najmanje 60 minuta.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipokalcemija

Postojeća hipokalcemija mora biti korigovana pre započinjanja terapije lekom Ibandronat PharmaS. Ostale poremećaje kostiju i metabolizma minerala takođe treba lečiti efikasnim metodama. Kod svih pacijentkinja je važan adekvatan unos kalcijuma i vitamina D.

Gastrointestinalna iritacija

Oralno primenjeni bisfosfonati mogu da prouzrokuju lokalnu iritaciju sluzokože gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. Zbog mogućnosti iritacije, kao i mogućnosti da dovede do pogoršanja postojećih oboljenja, lek Ibandronat PharmaS treba oprezno primenjivati kod pacijentkinja sa prisutnim problemima vezanim za gornji gastrointestinalni trakt (npr. Baretov ezofagus, disfagija, druga oboljenja ezofagusa, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

Neželjene reakcije, kao što su ezofagitis, ezofagealni ulkusi i erozije ezofagusa (u nekim slučajevima mogu biti teške i zahtevati hospitalizaciju, a retko su praćene krvarenjem ili formiranjem striktura ili

perforacijama), zabeležene su kod osoba koje su primale oralne bisfosfonate. Rizik za pojavu teških neželjenih događaja vezanih za ezofagus, po svemu sudeći je povećan kod osoba koje se ne pridržavaju preporuka o doziranju i/ili koje nastavljaju sa uzimanjem oralnih bisfosfonata i po pojavi simptoma koji ukazuju na iritaciju ezofagusa. Pacijentkinje treba posebnu pažnju da obrate na uputstva za doziranje i da ih se pridržavaju (*videti odeljak 4.2*).

Lekari treba pažljivo da prate eventualnu pojavu bilo kakvih znakova ili simptoma, koji bi ukazali na moguću ezofagealnu reakciju, a pacijentkinje treba uputiti da prestanu sa uzimanjem leka Ibandronat PharmaS i potraže lekarsku pomoć ako se pojavi disfagija, bol pri gutanju, retrosternalni bol ili ako se javi gorušica ili se pogorša već postojeća.

Dok u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, prilikom upotrebe oralnih bisfosfonata nije uočen povećani rizik od pojave gastričnih ili duodenalnih ulkusa, u postmarketinškom praćenju leka zabeleženi su i neki teški oblici praćeni komplikacijama.

Pošto su i nesteroidni antiinflamatorni lekovi i bisfosfonati udruženi sa gastrointestinalnom iritacijom, treba biti oprezan prilikom njihove istovremene primene.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (engl. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ) zabeležena je veoma retko tokom postmarketinškog praćenja kod pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu za lečenje osteoporoze (*videti odeljak 4.8*).

Treba odložiti početak terapije ili novi ciklus terapije kod pacijentkinja sa nezaraslim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

Kod pacijentkinja sa istovremeno prisutnim faktorima rizika, preporučuje se da se pre započinjanja terapije lekom Ibandronat PharmaS izvrše stomatološki pregled i preventivni stomatološki zahvati i proceni odnos koristi i rizika za svakog pacijenta ponaosob.

Sledeće faktore rizika bi trebalo razmotriti prilikom procene rizika za pojavu osteonekroze vilice kod pacijenta:

- Potentnost leka koji inhibira resorpciju kostiju (rizik je veći kod primene visoko potentnih jedinjenja), način primene (rizik je veći kod parenteralne primene) i kumulativnu dozu leka koji inhibira resorpciju kostiju;
- Rak, prapratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje;
- Istovremeno primenjena terapija: kortikosteroidi, hemioterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- Loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, istorija dentalnih bolesti, invazivni stomatološki zahvati npr. vađenje zuba.

Sve pacijentkinje treba podsticati da tokom terapije lekom Ibandronat PharmaS održavaju dobru oralnu higijenu, redovno odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome kao što su klaćenje zuba, bol ili otok, rane koje ne zarastaju i pojavu iscetka. Dok je pacijentkinja na terapiji, invazivne stomatološke zahvate treba sprovoditi samo nakon pažljive procene i izbegavati ih u periodu blizu vremena primene leka Ibandronat PharmaS.

Plan lečenja pacijentkinja kod kojih se javi osteonekroza vilice treba da napravi ordinirajući lekar u bliskoj saradnji sa stomatologom ili oralnim hirurgom, sa iskustvom u lečenju osteonekroze vilice. Ako je moguće, treba razmotriti privremeni prekid terapije lekom Ibandronat PharmaS dok se ovo stanje ne reši i ublaže faktori rizika koji su doprineli njegovom razvoju.

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala koja je zabeležena prilikom primene bisfosfonata, uglavnom se povezuje sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za nastanak osteonekroze spoljašnjeg slušnog

kanala uključuju primenu steroida i hemioterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala bi trebalo razmotriti kod pacijenata koji upotrebljavaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uho, uključujući hronične infekcije uha.

Atipične frakture femura

Tokom terapije bisfosfonatima, zabeležene su atipične subtrohanterične i dijafizne frakture femura i to prvenstveno kod pacijentkinja koje su bile na dugotrajnoj terapiji osteoporozе. Ovi transverzalni ili kratki kosi prelomi mogu da se jave celom dužinom femura, od mesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dela. Ovi prelomi se javljaju posle minimalne ili bez ikakve traume i neke pacijentkinje osećaju bol u butini ili preponama, često udružen sa nalazom stres fraktura na snimcima, nedeljama ili mesecima pre nego što se ispolje kao kompletna fraktura femura. Frakture su često bilateralne; stoga pacijentkinjama koje su pretrpele prelom tela femura, a koje su na terapiji bisfosfonatima, treba pregledati i kontralateralni femur. Takođe postoje podaci i o teškom zarastanju ovih preloma. U toku procene stanja pacijentkinja kod kojih se sumnja na atipični prelom femura, treba razmotriti mogućnost prekida terapije bisfosfonatima na osnovu individualne procene koristi i rizika.

Pacijentkinje treba savetovati da tokom terapije bisfosfonatima prijave bilo kakav bol u predelu butine, kuka ili prepona, a svaku pacijentkinju kod koje su se javili takvi simptomi, treba ispitati na postojanje nepotpunog preloma femura.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se upotreba ibandronske kiseline od 150 mg kod pacijentkinja sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min, zbog nedovoljnog kliničkog iskustva (*videti odeljak 5.2*).

Lek Ibandronat PharmaS sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa hranom

Uopšteno govoreći, bioraspoloživost oralno primenjene ibandronske kiseline smanjena je u prisustvu hrane. To se posebno odnosi na proizvode koji sadrže kalcijum, uključujući i mleko, kao i druge polivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe), koji verovatno utiču na resorpciju ibandronske kiseline od 150 mg, što se podudara sa rezultatima ispitivanja na životinjama. Zbog toga, lek Ibandronat PharmaS treba da se uzima ujutru, na prazan stomak (najmanje 6 sati od poslednjeg obroka), s tim da se i tokom jednog sata po uzimanju leka nastavi sa gladovanjem (*videti odeljak 4.2*).

Interakcije sa drugim lekovima

Ne očekuje se pojava metaboličkih interakcija, s obzirom da ibandronska kiselina ne inhibira glavne hepatske P450 izoenzime kod ljudi, a pokazano je i da ne indukuje hepatski sistem citohroma P450 kod pacova (*videti odeljak 5.2*). Ibandronska kiselina se eliminiše isključivo bubrežnom ekskrecijom i ne podleže nikakvoj biotransformaciji.

Kalcijumski suplementi, antacidi i neki oralni lekovi koji sadrže polivalentne katjone

Dodaci ishrani koji sadrže kalcijum, antacidi i neki oralni lekovi koji sadrže polivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe) verovatno će uticati na resorpciju leka Ibandronat PharmaS. Prema tome, pacijentkinje ne treba da uzimaju druge oralne lekove najmanje 6 sati pre uzimanja leka Ibandronat PharmaS i još jedan sat nakon njegove primene.

Acetilsalicilna kiselina i NSAIL

Pošto su acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i bisfosfonati udruženi sa iritacijom gastrointestinalnog trakta, treba biti pažljiv prilikom njihove istovremene primene (*videti odeljak 4.4*).

H2 blokatori ili inhibitori protonске pumpe

Od preko 1500 pacijentkinja koje su obuhvaćene ispitivanjem BM 16549 u kome je poređen režim doziranja ibandronske kiseline jednom mesečno sa doziranjem jednom dnevno, 14% odnosno 18% pacijentkinja koristilo je blokatore histaminskih (H2) receptora ili inhibitore protonске pumpe, posle jedne odnosno dve godine. Među ovim pacijentkinjama, incidenca događaja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta kod pacijentkinja koje su uzimale 150 mg ibandronske kiseline jednom mesečno, bila je slična incidenci kod pacijentkinja koje su uzimale 2,5 mg ibandronske kiseline dnevno.

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola i kod žena u postmenopauzi, intravenska primena ranitidina dovela je do povećanja bioraspoloživosti ibandronske kiseline za oko 20%, verovatno kao posledica smanjene kiselosti želudca. Međutim, budući da je ovo povećanje u okvirima normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronske kiseline, ne smatra se da je potrebno podešavanje doze kada se ibandronska kiselina daje sa H2 antagonistima ili drugim aktivnim supstancama koje povećavaju pH želudca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Ibandronat PharmaS se primenjuje samo kod žena u postmenopauzi i ne sme se propisivati ženama u generativnom periodu.

Nema odgovarajućih podataka o primeni ibandronske kiseline u trudnoći. Ispitivanja na pacovima pokazala su izvesni stepen reproduktivne toksičnosti (*videti odeljak 5.3*). Nije poznato koliki je potencijalni rizik kod ljudi.

Lek Ibandronat PharmaS ne sme se koristiti tokom trudnoće.

Period dojenja

Nije poznato da li se ibandronska kiselina izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja sprovedena na ženama pacova u periodu laktacije, pokazala su prisustvo male koncentracije ibandronske kiseline u mleku posle intravenske primene.

Žene koje doje ne smeju da koriste lek Ibandronat PharmaS.

Plodnost

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline na plodnost kod ljudi. U studijama na pacovima koji su bili u reproduktivnom periodu, kojima je ibandronska kiselina primenjivana oralno došlo je do smanjenja fertiliteta. U ispitivanjima na pacovima kod intravenske primene velikih dnevnih doza ibandronske kiseline, došlo je do smanjenja plodnosti (*videti odeljak 5.3*).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila, kao i prijavljenih neželjenih reakcija, očekuje se da lek Ibandronat PharmaS nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnije prijavljene neželjene reakcije su anafilaktička reakcija/šok, atipične frakture femura, osteonekroza vilice, iritacija gastrointestinalnog trakta i zapaljenje oka (*videti pasus Opis odabranih neželjenih reakcija i odeljak 4.4*).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su artraligija i simptomi slični gripu. Ovi simptomi se po pravilu povezuju sa prvom dozom, uglavnom kratko traju, blage su ili umerene jačine i obično se povuku u nastavku terapije, bez potrebe za posebnim lečenjem (*videti pasus Bolest slična gripu*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 predstavlja kompletnu listu poznatih neželjenih reakcija. Bezbednost oralne upotrebe ibandronske kiseline od 2,5 mg dnevno ispitivana je kod 1251 ispitanika u četiri placebo kontrolisana klinička ispitivanja, gde je velika većina ispitanika iz prethodnog pivotalnog trogodišnjeg ispitivanja fraktura (MF4411).

U dvogodišnjem ispitivanju sprovedenom na ženama u postmenopauzi sa osteoporozom (BM 16549), utvrđeno je da je sveukupna bezbednost ibandronske kiseline od 150 mg primljene jednom mesečno, slična njenoj bezbednosti kada se primeni u dozi od 2,5 mg dnevno. Ibandronska kiselina od 150 mg primenjena jednom mesečno, dovela je do neželjene reakcije kod ukupno 22,7% pacijentkinja posle jedne godine, a kod 25,0% posle dve godine. Većina slučajeva nije dovela do prekida terapije.

Neželjene reakcije navedene prema MedDRA klasifikaciji organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka). U svim grupama učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema redosledu opadajuće ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije koje se javljaju kod žena u postmenopauzi koje primaju ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno ili ibandronsku kiselinu od 2,5 mg dnevno u fazi III kliničkih ispitivanja BM 16549 i MF4411 i u postmarketinškom iskustvu.

| Klase sistema organa prema rečniku MedDRA | Česte | Povremene | Retke | Veoma retke |
|--|---|---|--|---|
| Poremećaji imunskog sistema | | Pogoršanje astme | Reakcije preosetljivosti | Anafilaktička reakcija/šok*† |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja | Vrtoglavica | | |
| Poremećaji oka | | | Zapaljenje oka* † | |
| Gastrointestinalni poremećaji* | Ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija, dijareja, abdominalni bol, nauzeja | Ezofagitis uključujući ezofagealne ulceracije ili strikture i disfagiju, povraćanje, flatulencija | Duodenitis | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Osip | | Angioedem, edem lica, urtikarija | <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> †, multiformni eritem†, bulozni dermatitis† |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Artraligija, mijalgija, bolovi u mišićima i kostima, grč mišića, mišićno- | Bol u leđima | Atipične subtrohanterične i dijafizne frakture femura† | <u>Osteonekroza vilice</u> *† <u>Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala</u> |

| | | | | |
|--|----------------------|------|--|--|
| | koštana ukočenost | | | (neželjena reakcija cele grupe lekova, bisfosfonata) † |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Bolest slična gripu* | Umor | | |

* Za dodatne informacije videti nastavak teksta

† Identifikovano u postmarketinškom iskustvu

Opis odabranih neželjenih reakcija

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Pacijentkinje sa prethodnom istorijom oboljenja gastrointestinalnog trakta, uključujući i pacijentkinje sa peptičkim ulkusom koje nisu imale nedavna krvarenja ili hospitalizaciju, kao i pacijentkinje sa dispepsijom ili refluksom pod kontrolom lekovima, uključene su u ispitivanje sa primenom leka jednom mesečno. Kod ovih pacijentkinja nije bilo razlike u incidenci neželjenih događaja vezanih za gornji gastrointestinalni trakt, između doznog režima od 150 mg datog jednom mesečno u poređenju sa režimom davanja 2,5 mg dnevno.

Bolest slična gripu

Bolest slična gripu uključuje događaje prijavljene kao reakcija akutne faze ili simptome koji obuhvataju mijalgiju, artralgiiju, groznicu, jezu, umor, nauzeju, gubitak apetita ili bol u kostima.

Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni, pretežno kod pacijenata obolelih od raka lečenih lekovima koji inhibiraju resorpciju kostiju, kao što je ibandronska kiselina (videti odeljak 4.4). Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni tokom postmarketinškog praćenja ibandronske kiseline.

Zapaljenje oka

Prilikom primene ibandronske kiseline, prijavljeni su slučajevi inflamacije oka, kao što su uveitis, episkleritis i skleritis. U nekim slučajevima ovi procesi se nisu povukli sve dok primena ibandronske kiseline nije obustavljena.

Anafilaktična reakcija/šok

Kod intravenske primene ibandronske kiseline zabeleženi su slučajevi razvoja anafilaktične reakcije/šoka, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije koje se odnose na terapiju predoziranja ibandronsom kiselinom.

Međutim, na osnovu saznanja za ovu klasu jedinjenja, predoziranje nakon oralne upotrebe leka može da dovede do neželjenih reakcija na nivou gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (kao što su stomahni problemi, dispepsija, ezofagitis, gastritis ili ulkus) ili hipokalcemija. Treba dati mleko ili antacide da se veže ibandronska kiselina, a sve neželjene reakcije lečiti simptomatski. Zbog rizika od ezofegealne iritacije, ne sme se izazivati povraćanje, a pacijentkinja mora da ostane u potpuno uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na strukturu kosti i mineralizaciju. Bisfosfonati

ATC šifra: M05BA06

Mehanizam dejstva

Ibandronska kiselina je veoma snažan bisfosfonat koji pripada grupi bisfosfonata koji sadrže azot i koji deluju selektivno na koštano tkivo i specifično inhibiraju aktivnost osteoklasta, a da pri tome ne utiču direktno na formiranje kosti. Ne utiče na regrutovanje osteoklasta. Ibandronska kiselina dovodi do progresivnog neto porasta koštane mase i smanjene incidence preloma kosti putem smanjenja povećanog remodelovanja kosti (koštanog *turnover-a*) ka predmenopauznim nivoima kod žena u postmenopauzi.

Farmakodinamska dejstva

Farmakodinamsko dejstvo ibandronske kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronska kiselina sprečava eksperimentalno izazvanu destrukciju kosti prouzrokovanu prekidom gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Kod mladih pacova koji brzo rastu, endogena resorpcija kosti takođe je inhibirana, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u poređenju sa netretiranim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronska kiselina veoma važan inhibitor osteoklastne aktivnosti. Kod pacova koji rastu nije bilo dokaza o oslabljenoj mineralizaciji, čak ni pri dozama većim od 5.000 puta od doze koja je potrebna za terapiju osteoporoze.

Svakodnevna i periodična (odnosno sa produženim intervalima između dve doze) dugotrajna primena kod pacova, pasa i majmuna, bila je udružena sa formiranjem nove kosti normalnog kvaliteta i zadržanom ili povećanom mehaničkom snagom, čak i pri dozama u toksičnom rasponu. Kod ljudi, efikasnost svakodnevne i periodične primene (sa intervalima između doza od 9-10 nedelja) ibandronske kiseline potvrđena je u kliničkom ispitivanju (MF 4411), u kom je ibandronska kiselina pokazala efikasnost protiv preloma.

Na životinjskim modelima ibandronska kiselina je dovela do biohemijskih promena koje ukazuju na dozno zavisnu inhibiciju resorpcije kosti, uključujući i smanjenje urinarnih biohemijskih markera degradacije koštanog kolagena (kao što su deoksipiridinolin i unakrsno povezani N-telopektidi kolagena tipa I (NTX)).

U fazi I studije bioekvivalence koja je sprovedena na 72 žene u postmenopauzi, koje su primale oralno 150 mg ibandronske kiseline svakih 28 dana, do ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX (C terminalnog peptida) po prvoj dozi, zabeležena je već 24 sata po primeni leka (medijana inhibicije 28 %), sa medijanom maksimalne inhibicije (69%) zabeleženom 6 dana kasnije. Po primeni treće i četvrte doze, medijana maksimalne inhibicije 6 dana posle doze iznosila je 74%, sa smanjenjem na medijanu inhibicije od 56% koja se beleži 28 dana posle četvrte doze. Pošto nije bilo dalje primene leka, došlo je do gubitka supresije biohemijskih markera resorpcije kosti.

Klinička efikasnost

Nezavisne faktore rizika, npr. niska gustina koštane mase (BMD), starost, postojanje prethodnih preloma, postojanje preloma u porodičnoj anamnezi, povećano remodelovanje kosti, nizak BMI (indeks telesne mase), treba da se imaju na umu kako bi se identifikovale žene sa povećanim rizikom od osteoporoznih fraktura.

Ibandronska kiselina od 150 mg jednom mesečno

Gustina koštane mase (engl. *Bone mineral density, BMD*)

Primena ibandronske kiseline od 150 mg jedanput mesečno pokazala se jednako efikasna kao i primena ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg dnevno kod povećanja gustine kostiju u dvogodišnjoj, dvostruko slepoj multicentričnoj studiji (BM 16549), kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom (početni T-skor BMD lumbalne kičme manji od -2,5 SD). Ovo je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dve godine (tabela 2).

Tabela 2: Srednja relativna vrednost promene od bazalne vrednosti BMD lumbalne kičme, celog kuka, vrata femura i trohantera posle godinu dana (primarna analiza) i posle dve godine primene terapije (populacija po protokolu) u ispitivanju BMI 16549

| | Studija BM 16549 – podaci posle godinu dana | | Studija BM 16549 – podaci posle dve godine | |
|--|---|--|---|--|
| | Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=318) | Ibandronska kiselina 150 mg jednom mesečno (N=320) | Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=294) | Ibandronska kiselina 150 mg jednom mesečno (N=291) |
| Srednja relativna vrednost promene od bazalne vrednosti % [95% CI] | | | | |
| Lumbalna kičma L2-L4 BMD | 3,9 [3,4; 4,3] | 4,9 [4,4; 5,3] | 5,0 [4,4; 5,5] | 6,6 [6,0; 7,1] |
| Ceo kuk BMD | 2,0 [1,7; 2,3] | 3,1 [2,8; 3,4] | 2,5 [2,1; 2,9] | 4,2 [3,8; 4,5] |
| Vrat femura BMD | 1,7 [1,3; 2,1] | 2,2 [1,9; 2,6] | 1,9 [1,4; 2,4] | 3,1 [2,7; 3,6] |
| Trohanter BMD | 3,2 [2,8; 3,7] | 4,6 [4,2; 5,1] | 4,0 [3,5; 4,5] | 6,2 [5,7; 6,7] |

Ibandronska kiselina od 150 mg data jednom mesečno, pokazala se superiornom u odnosu na ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno, u povećanju BMD lumbalne kičme u prospektivno planiranoj analizi posle godinu dana, $p=0,002$, a posle dve godine $p<0,001$.

Posle godinu dana (primarna analiza), 91,3% ($p=0,005$) pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno, imalo je povećanje BMD lumbalne kičme na nivou bazalne linije ili preko nje (pacijentkinje koje su povoljno reagovala na lek – BMD *risponderi*) u poređenju sa 84,0% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg dnevno. Posle dve godine, 93,5% ($p=0,004$) pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno i 86,4% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno, povoljno su reagovala na lek (*risponderi*).

Za BMD celog kuka, 90,0% ($p<0,001$) pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno, imalo je povećanje BMD celog kuka preko nivoa bazalne vrednosti ili na tom nivou posle prve godine, u poređenju sa 76,7% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno. Posle dve godine, 93,4% ($p<0,001$) pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno i 78,4% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno, imale su povećanje BMD celog kuka preko nivoa bazalne vrednosti ili na tom nivou.

Kada je primenjen stroži kriterijum koji kombinuje BMD lumbalne kičme i celog kuka, 83,9% ($p<0,001$) i 65,7% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno, odnosno ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno, bile su *risponderi* posle godinu dana. Po isteku dve godine, ovaj kriterijum je zadovoljilo 87,1% ($p<0,001$) pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno i 70,5% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno.

Biohemijski markeri remodelovanja kosti (*turn over*)

Klinički značajno smanjenje nivoa CTX zapaženo je u svim vremenskim tačkama u kojima je mereno, odnosno posle 3, 6, 12, i 24 meseca. Posle godinu dana (primarna analiza) medijana relativne vrednosti promene u odnosu na bazalne vrednosti iznosila je -76% za ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom

mesečno i -67% za ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno. Posle dve godine, medijana relativne vrednosti promene iznosila je -68% odnosno -62% u ove dve grupe.

Posle godinu dana, 83,5% (p=0,006) pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mesečno i 73,9% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno, identifikovane su kao *risponderi* (definisano kao smanjenje od $\geq 50\%$ u odnosu na vrednost pre početka terapije). Posle dve godine, 78,7% (p=0,002) pacijentkinja koje su bile na ibandronskoj kiselini od 150 mg jednom mesečno i 65,6% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno, povoljno je odgovorilo na terapiju.

Na osnovu rezultata ispitivanja BM 16549, očekuje se da ibandronska kiselina od 150 mg bude barem podjednako efikasna u prevenciji preloma kao ibandronska kiselina od 2,5 mg jednom dnevno.

Ibandronska kiselina od 2,5 mg jednom dnevno

U inicijalnom trogodišnjem, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju preloma (MF 4411) pokazano je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje učestalosti pojave novih radiografskih morfometrijskih i kliničkih fraktura kičmenih pršljenova (Tabela 3). U ovom ispitivanju, procenjuje se ibandronska kiselina pri primeni oralnih doza od 2,5 mg dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg, kao istraživački dozni režim. Ibandronska kiselina je primenjivana 60 minuta pre prvog uzimanja hrane ili pića za taj dan (period uzdržavanja od hrane i pića posle uzimanja leka). U ovo ispitivanje bile su uključene žene starosti od 55 do 80 godina, koje su već najmanje 5 godina u postmenopauzi, čiji je BMD lumbalne kičme bio 2 do 5 SD ispod nivoa srednje vrednosti pre menopauze (T-skor) u najmanje jednom pršljenu (L1-L4) i koje su imale jednu do četiri prevalentne vertebralne frakture. Sve pacijentkinje su primale 500 mg kalcijuma i 400 i.j. vitamina D dnevno. Efikasnost je ispitivana kod 2928 pacijentkinja. Ibandronska kiselina 2,5 mg primenjivana jednom dnevno, pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidence novih preloma pršljenova. Ovaj režim je smanjio i pojavu novih radiografskih vertebralnih fraktura za 62% (p=0,0001) tokom trogodišnjeg trajanja ovog ispitivanja. Smanjenje relativnog rizika od 61% uočeno je posle dve godine (p=0,0006). Posle godinu dana primene terapije, nije postignuta statistički značajna razlika (p=0,056). Efekat smanjenja fraktura bio je postojan tokom celokupnog trajanja ispitivanja. Nije zabeleženo opadanje ovog efekta tokom vremena.

Incidenca kliničkih fraktura kičmenih pršljenova takođe je bila značajno smanjena za 49% (p=0,011). Snažan efekat na frakture kičmenih pršljenova dodatno je pokazano i statistički značajnim smanjenjem gubitka u visini u poređenju sa placebom (p<0,0001).

Tabela 3. Rezultati trogodišnjeg ispitivanja preloma MF 4411 (%; 95% CI)

| | Placebo (N=974) | Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=977) |
|--|---------------------|---|
| Smanjenje relativnog rizika Nove morfometrijske vertebralne frakture | | 62% (40,9; 75,1) |
| Incidenca pojave novih morfometrijskih vertebralnih fraktura | 9,56% (7,5; 11,7) | 4,68% (3,2; 6,2) |
| Smanjenje relativnog rizika od kliničkih vertebralnih fraktura | | 49% (14,3; 69,49) |
| Incidenca pojave kliničkih vertebralnih fraktura | 5,33% (3,73; 6,92) | 2,75% (1,61; 3,89) |
| BMD – srednja promena u odnosu na bazalnu vrednost lumbalne kičme posle tri godine | 1,26% (0,8; 1,7) | 6,54% (6,1; 7,0) |
| BMD – srednja promena u odnosu na bazalnu vrednost celog kuka posle tri godine | -0,69% (-1,0; -0,4) | 3,36% (3,0; 3,7) |

Dalja procena terapijskog dejstva ibandronske kiseline, obavljena je putem analize u subpopulaciji pacijentkinja koje su pre početka terapije (bazalna vrednost) imale T skor BMD ispod -2,5. Smanjenje rizika od frakture kičmenog pršljena bilo je veoma konzistentno sa onim što se beleži u ukupnoj populaciji.

Tabela 4. Rezultati trogodišnjeg ispitivanja preloma MF 4411 (%; 95% CI) kod pacijentkinja koje su imale T skor BMD ispod -2,5 pre početka terapije

| | Placebo (N=587) | Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=575) |
|--|----------------------|---|
| Smanjenje relativnog rizika Nove morfometrijske vertebralne frakture | | 59% (34,5; 74,3) |
| Incidenca pojave novih morfometrijskih vertebralnih fraktura | 12,54% (9,53; 15,55) | 5,36% (3,31; 7,41) |
| Smanjenje relativnog rizika od kliničkih vertebralnih fraktura | | 50% (9,49; 71,91) |
| Incidenca kliničkih vertebralnih fraktura | 6,97% (4,67; 9,27) | 3,57% (1,89; 5,24) |
| BMD – srednja promena u odnosu na bazalnu vrednost lumbalne kičme posle tri godine | 1,13% (0,6; 1,7) | 7,01% (6,5; 7,6) |
| BMD – srednja promena u odnosu na bazalnu vrednost celog kuka posle tri godine | -0,70% (-1,1; -0,2) | 3,59% (3,1; 4,1) |

U ukupnoj populaciji pacijenata koji su učestvovali u ispitivanju MF 4411, nije zabeleženo smanjenje nevertebralnih fraktura, međutim, svakodnevna primena ibandronske kiseline, izgleda, pokazuje efikasnost u visokorizičnoj subpopulaciji (T skor BMD za vrat femura – ispod -3,0), gde je primećeno smanjenje rizika od nevertebralnih fraktura za 69%.

Svakodnevna terapija sa 2,5 mg ibandronske kiseline, dovela je do progresivnog povećanja BMD na vertebralnim i na nevertebralnim delovima skeleta.

Povećanje BMD na lumbalnom delu kičme posle tri godine u poređenju sa placebo, iznosilo je 5,3%, a 6,5% u poređenju sa bazalnim vrednostima. Povećanje na kuku u poređenju sa vrednostima pre početka terapije, iznosilo je 2,8% na vratu femura, 3,4% kada je posmatran ceo kuk i 5,5% na trohanteru.

Biohemijski markeri remodelovanja kosti (kao što su vrednosti CTX u urinu i osteokalcin u serumu) pokazali su očekivani obarazac supresije do predmenopauzalnih nivoa, a maksimalnu supresiju dostigli su u roku od 3-6 meseci.

Klinički značajno smanjenje od 50% biohemijskih markera resorpcije kosti, zabeleženo je već mesec dana po započinjanju terapije ibandronskom kiselinom od 2,5 mg.

Nakon prekida terapije, došlo je do vraćanja na patološke vrednosti povećane resorpcije kosti koje su postojale pre početka lečenja, što je povezano sa postmenopauzalnom osteoporozom.

Histološka analiza biopsije kosti posle dve i tri godine terapije kod žena u postmenopauzi, pokazala je kost normalnog kvaliteta i bez znakova poremećaja mineralizacije.

Pedijatrijska populacija (videti odeljke 4.2 i 5.2)

Ibandronska kiselina od 150 mg nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji, pa stoga ne postoje podaci o efikasnosti ili bezbednosti za ovu populaciju pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Primarna farmakološka dejstva ibandronske kiseline na kost, nisu direktno povezana sa stvarnim koncentracijama u plazmi, što je pokazano brojnim ispitivanjima na životinjama i ljudima.

Resorpcija

Po oralnoj primeni, resorpcija ibandronske kiseline u gornjem delu gastrointestinalnog trakta je brza, a koncentracija u plazmi raste na dozno-proporcionalan način do oralne doze od 50 mg, s tim što se sa primenom većih doza zapaža povećanje koncentracije u plazmi iznad dozno-proporcionalnog nivoa. Maksimalne zabeležene koncentracije u plazmi postižu se u roku od 0,5 do 2 sata (medijana 1 sat) kada se uzima na prazan stomak, uz apsolutnu bioraspoloživost od oko 0,6%. Obim resorpcije je smanjen kada se uzima sa hranom ili pićima (izuzev obične vode). Bioraspoloživost se smanjuje za oko 90% kada se ibandronska kiselina primenjuje uz standardni doručak u poređenju sa bioraspoloživošću kod ispitanika koji lek uzmu na prazan stomak. Nema značajnog smanjenja bioraspoloživosti, ako se ibandronska kiselina uzme 60 minuta pre prvog unosa hrane za taj dan. I bioraspoloživost i povećanje BMD-a smanjuju se kada se hrana ili piće unose manje od 60 minuta posle uzimanja doze ibandronske kiseline.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronska kiselina se brzo vezuje za kosti ili se izlučuje u urin. Kod ljudi, terminalni volumen distribucije (*apparent terminal volume of distribution*) je najmanje 90 L, a količina doze koja dospeva do kostiju procenjuje se na 40-50% doze u cirkulaciji. Vezivanje za proteine plazme kod ljudi, približno iznosi 85-87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama leka), pa je zato nizak potencijal za interakcije sa drugim lekovima usled istiskivanja sa proteinskog nosača.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronska kiselina metaboliše kod životinja ili kod ljudi.

Eliminacija

Resorbovani deo ibandronske kiseline uklanja se iz cirkulacije apsorpcijom u kosti (procenjuje se na 40-50% kod žena u postmenopauzi), a ostatak se eliminiše u neizmenjenom obliku preko bubrega. Neresorbovani deo ibandronske kiseline eliminiše se u neizmenjenom obliku putem fecesa.

Opseg posmatranih poluvremena eliminacije je širok, a terminalno poluvreme eliminacije (*apparent terminal half-life*) uglavnom je u opsegu 10-72 sata. Pošto izračunate vrednosti u velikoj meri zavise od dužine trajanja ispitivanja, primenjene doze i osetljivosti merne metode, pravo terminalno poluvreme eliminacije je verovatno znatno duže, kao i kod drugih bisfosfonata. Početni nivoi u plazmi opadaju brzo i dostižu 10% maksimalnih vrednosti u plazmi u roku od 3 sata po intravenskoj, odnosno 8 sati po oralnoj primeni.

Ukupni klirens ibandronske kiseline je nizak, a prosečne vrednosti kreću se u rasponu od 84-160 mL/min. Bubrežni klirens (oko 60 mL/min kod zdravih žena u postmenopauzi) čini oko 50-60% ukupnog klirensa, a povezan je sa klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između ukupnog klirensa i bubrežnog klirensa odlikava nivo resorpcije od strane kostiju.

Sekretorni put izgleda ne uključuje poznate acidne ili bazne transportne sisteme uključene u ekskreciju drugih aktivnih supstanci. Pored toga, ibandronska kiselina ne inhibira glavne humane hepatske P450 izoenzime i ne indukuje hepatski citohrom P450 sistem kod pacova.

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

Pol

Bioraspoloživost i farmakokinetika ibandronske kiseline, slične su kod muškaraca i kod žena.

Rasa

Nema podataka o bilo kakvim klinički relevantnim međuetničkim razlikama između Azijaca i ljudi bele rase u smislu raspodele ibandronske kiseline u organizmu. Podaci o pacijentima afričkog porekla veoma su oskudni.

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije

Bubrežni klirens ibandronske kiseline kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja bubrežne funkcije, u linearnom je odnosu sa klirensom kreatinina.

Nije neophodno nikakvo podešavanje doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{cr} jednak ili veći od 30 mL/min), kao što je pokazano u ispitivanju BM 16549 u kome je većina pacijenata imala blagi do umereni oblik oštećenja bubrežne funkcije.

Ispitanici sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CL_{cr} manji od 30 mL/min), koji su primali dnevnu oralnu dozu od 10 mg ibandronske kiseline tokom 21 dana, imali su 2-3 puta višu koncentraciju leka u plazmi u odnosu na ispitanike sa normalnom bubrežnom funkcijom, a ukupni klirens ibandronske kiseline iznosio je 44 mL/min. Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, po intravenskoj primeni 0,5 mg, ukupni klirens smanjen je za 67%, bubrežni za 77%, a ne-bubrežni za 50%, ali nije došlo do smanjenja tolerancije koje bi bilo povezano sa povećanjem izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva, ibandronska kiselina od 150 mg se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (*videti odeljke 4.2 i 4.4*). Farmakokinetika ibandronske kiseline nije utvrđena kod pacijenata u krajnjem stadijumu bubrežne bolesti, a koji se ne leči hemodijalizom. Prema tome, nije poznato kakva je farmakokinetika ibandronske kiseline kod pacijenata koji nisu na terapiji hemodijalizom, tako da ovaj lek ne treba primenjivati kod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2)

Nema farmakokinetičkih podataka o primeni ibandronske kiseline kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Jetra ne igra značajniju ulogu u klirensu ibandronske kiseline, koja se ne metaboliše već se izlučuje preko bubrega i preuzimanjem od strane kostiju. Zbog toga, nije potrebno nikakvo podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Starija populacija (videti odeljak 4.2)

U multivarijantnoj analizi, godine starosti nisu se pokazale kao nezavisni faktor u odnosu na bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara. Budući da sa godinama starosti bubrežna funkcija opada, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (*videti odeljak o primeni leka kod oštećenja bubrežne funkcije*).

Pedijatrijski pacijenti (videti odeljke 4.2 i 5.1)

Nema podataka o upotrebi ibandronske kiseline od 150 mg u ovoj uzrasnoj grupi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksična dejstva, kao što su znaci oštećenja bubrega, zabeleženi su kod pasa samo pri izlaganjima pri kojima su upotrebljene doze koje se smatraju dovoljno većim od maksimalnih doza kod ljudi, što ukazuje da je toksičnost od malog značaja za kliničku upotrebu.

Mutagenost/karcinogenost

Nema naznaka za postojanje kancerogenog potencijala. Testovima kojima je ispitivana genotoksičnost, nisu dobijeni dokazi o genetskoj aktivnosti ibandronske kiseline.

Reproduktivna toksičnost

Nije bilo dokaza o direktnom fetotoksičnom ili teratogenom dejstvu ibandronske kiseline kod oralno tretiranih pacova i zečeva, a nije bilo ni neželjenih dejstava na razvoj F1 potomaka kod pacova pri ekstrapoliranom izlaganju, koje je bilo najmanje 35 puta veće od izlaganja ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima na pacovima, koji su ibandronsku kiselinu primali oralnim putem, efekti na fertilitet sastojali su se od povećanog broja preimplantacionih gubitaka ploda pri dozi od 1 mg/kg/dan, kao i pri većim dozama. U

reproduktivnim ispitivanjima kod pacova koji su ibandronsku kiselinu primali intravenskim putem, došlo je do smanjenja broja spermatozoida pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg/dan, kao i do smanjenja fertiliteta kod mužjaka pri dozi od 1 mg/kg/dan, a kod ženki pri 1,2 mg/kg/dan. Ostala neželjena dejstva ibandronske kiseline u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova, bila su ista kao i ona koja se beleže kod primene bisfosfonata kao klase lekova. Ovde spadaju smanjeni broj mesta implantacije, ometanje prirodnog porođaja (distocija), kao i porast zastupljenosti promena u visceralnim organima (sindrom bubrežne karlice i uretera).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

povidon;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni 1500;
krospovidon;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
glicerol dibehenat.

Film Opadry OY-LS-28908 (beli):

hipromeloza (E 464);
titan-dioksid (E 171);
laktoza, monohidrat;
makrogol 4000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 1 film tabletu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD, Viline vode bb, Beograd.

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00423-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.08.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2017.