

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Alvodronic<sup>®</sup>, 150 mg, film tableta

INN: ibandronska kiselina

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 150 mg ibandronske kiseline (tj. 168,79 natrijum-ibandronat, monohidrata).

Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: Lek sadrži 2,7 mg laktoza, monohidrata (što odgovara 2,56 mg anhidrovane laktoze).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne tablete sa dimenzijama: dijametar 11,2mm ± 0,1mm i debljina 5,0mm ± 0,2mm.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija osteoporozе kod žena u postmenopauzi, sa povećanim rizikom 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 jedanput mesečno. Najbolje je tabletu uzeti istog datuma svakog meseca.

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

U slučaju da pacijent propusti da uzme dozu leka, treba mu savetovati da uzme jednu tabletu od 150 mg ujutru, nakon što se seti da je zaboravio da uzme lek, osim ukoliko je do naredne doze ostalo manje od 7 dana.

Potom, pacijent treba da nastavi sa uzimanjem doze leka jednom mesečno, prema rasporedu koji je prvobitno propisan.

Međutim, ako je do naredne doze ostalo manje od 7 dana, pacijent treba da sačeka da dođe vreme za narednu dozu, a onda da se vrati na propisani režim i da uzima jednu tabletu mesečno, kako je prvobitno propisano.

Pacijenti ne smeju uzimati dve tablete u istoj nedelji.

Potrebno je da pacijenti uzimaju suplemente kalcijuma i/ili vitamina D ako je njihov unos hranom nedovoljan (videti odeljak 4.4 i odeljak 4.5).

Još uvek nije utvrđena optimalna dužina trajanja terapije osteoporoze bisfosfonatima. Potrebu za kontinuiranom terapijom bi trebalo procenjivati periodično na osnovu procene koristi i mogućih rizika primene leka Alvodronic, kod svakog pojedinačnog pacijenta, naročito nakon 5 ili više godina primene.

#### Specijalne populacije

##### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Lek Alvodronic se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min zbog ograničenog kliničkog iskustva (videti odeljak 4.4 i odeljak 5.2).

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

##### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

##### *Stariji pacijenti (>65 godina)*

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

##### *Pedijatrijski pacijenti*

Lek Alvodronic nema značajnu primenu kod dece mlađe od 18 godina, i lek nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### Način primene:

Za oralnu upotrebu.

- Tablete treba progutati cele, sa čašom vode (180 do 240 mL) dok je pacijent u sedećem ili stojećem, uspravnom položaju. Ne sme se koristiti voda sa visokom koncentracijom kalcijuma. U slučaju zabrinutosti zbog potencijalno visoke koncentracije kalcijuma u vodi iz česme (tvrda voda), savetuje se upotreba flaširane vode sa niskom koncentracijom minerala.
- Pacijent ne treba da leži najmanje jedan sat nakon uzimanja ovog leka.
- Obična voda je jedino piće sa kojim treba uzimati lek Alvodronic.
- Pacijenti ne smeju da žvaću ili sisaju ove tablete, zbog mogućnosti nastanka orofaringealne ulceracije.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na ibandronsku kiselinu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hipokalcemija.
- Abnormalnosti jednjaka koje dovode do odlaganja pražnjenja jednjaka, kao što su strikture ili ahalazija.
- Nemogućnost da pacijent stoji ili sedi uspravno najmanje 60 minuta.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Hipokalcemija

Postojeća hipokalcemija mora biti korigovana pre početka lečenja lekom Alvodronic. Ostale poremećaje koštanog i mineralnog metabolizma potrebno je takođe efikasno lečiti. Kod svih pacijenata je važan adekvatan unos kalcijuma i vitamina D.

##### Gastrointestinalna iritacija

Oralno primenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluzokože gornjih delova gastrointestinalnog trakta. Zbog mogućnosti iritacije, kao i mogućnosti pogoršanja osnovnog oboljenja, potreban je oprez kada se lek Alvodronic primenjuje kod pacijenata sa aktivnim gastrointestinalnim poremećajima (npr. Baretov ezofagus, disfagija, ostala oboljenja jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulceracije).

Neželjene reakcije kao što su ezofagitis, ulceracije i erozije ezofagusa, koje u nekim slučajevima mogu da budu teške i da zahtevaju hospitalizaciju, retko praćene krvarenjem ili formiranjem striktura ili perforacija, su bile zabeležene kod pacijenata koji su primali oralne bisfosfonate. Rizik za pojavu teških ezofagealnih neželjenih događaja je izgleda povećan kod pacijenata koji ne poštuju preporuke za doziranje i/ili koji nastavljaju sa uzimanjem oralnih bisfosfonata i nakon pojave simptoma koji ukazuju na iritaciju jednjaka. Potrebno je da pacijenti obrate posebnu pažnju i da se pridržavaju uputstava za doziranje (videti odeljak 4.2).

Potrebno je da lekari s oprezom prate pojavu bilo kojih znakova ili simptoma koji ukazuju na moguću ezofagusnu reakciju, a pacijenti treba da budu upućeni da prestanu da uzimaju leka Alvodronic i potraže pomoć lekara ako se pojavi disfagija, odinofagija, retrosternalni bol, gorušica ili dođe do pogoršanja gorušice.

Dok u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nije primećen povećan rizik, postoje postmarketinški izveštaji o želudačnim i duodenalnim ulkusima usled oralno primenjenih bisfosfonata, od kojih su neki bili teški i sa komplikacijama.

Budući da su i nesteroidni antiinflamatorni lekovi i bisfosfonati povezani sa gastrointestinalnom iritacijom, oprez je potreban tokom njihove istovremene primene.

#### Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (engl. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ) zabeležena je veoma retko tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lek Alvodronic za lečenje osteoporoze (videti odeljak 4.8).

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

Kod pacijenata sa istovremeno prisutnim faktorima rizika, preporučuje se da se pre započinjanja terapije lekom Alvodronic 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, proratna 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 pacijente treba podsticati da tokom terapije lekom Alvodronic 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 pacijent na terapiji, invazivne stomatološke zahvate treba sprovoditi samo nakon pažljive procene i izbegavati ih u periodu blizu vremena primene leka Alvodronic.

Plan lečenja pacijenata 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 Alvodronic 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.

### Atipični prelomi butne kosti

Atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture femura prijavljene su tokom terapije bisfosfonatima, prvenstveno kod pacijenata koji su se tokom dužeg vremenskog perioda lečili od osteoporoze. Ovi transverzalni ili kratki kosi prelomi mogu da se jave celom dužinom femura, od neposredno iznad malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dela. Ove frakture se javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume i neki pacijenti osećaju bol u butini ili preponama, često udružen sa nalazom stres fraktura na snimcima, nedeljama do mesecima pre pojave kompletne frakture femura. Frakture su često bilateralne; zbog toga je potrebno pregledati kontralateralni femur kod pacijenta lečenih bisfosfonatima, koji su imali frakturu tela femura. Takođe je prijavljeno teško zarastanje ovih preloma. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata kod kojih se sumnja na atipične frakture femura trebalo bi razmotriti u toku pregleda, na osnovu individualne procene koristi i rizika.

Pacijente treba savetovati da tokom terapije bisfosfonatima prijave bilo kakav bol u butini, kuku ili preponama, a kod pacijenata koji imaju ove simptome treba ispitati postojanje nepotpune frakture femura.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Usled postojanja ograničenog kliničkog iskustva, lek Alvodronic se ne preporučuje pacijentima sa klirensom kreatinina čija je vrednost manja 30 mL/min (videti odeljak 5.2).

### Intolerancija na galaktozu

Ovaj lek sadrži laktazu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Interakcija lek-hrana

Bioraspoloživost ibandronske kiseline nakon oralne primene je smanjena u prisustvu hrane. Posebno proizvodi koji sadrže kalcijum, uključujući i mleko i ostale polivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe), verovatno utiču na resorpciju leka Alvodronic, što je i pokazano u studijama na životinjama. Zbog toga, lek Alvodronic treba da se uzima ujutru, na prazan stomak (najmanje 6 sati od poslednjeg obroka) i ne treba uzimati hranu 1 sat nakon uzimanja leka Alvodronic (vidi odeljak 4.2).

### Interakcija sa drugim lekovima

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

### Dodaci ishrani koji sadrže kalcijum, antacidi i neki oralni lekovi koji sadrže polivalentne katjone

Dodaci ishrani koji sadrže kalcijum, antacidi i neki oralni lekovi koji sadrže multivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe) verovatno će uticati na resorpciju leka Alvodronic. Prema tome, pacijenti ne treba da uzimaju druge oralne lekove najmanje 6 časova pre uzimanja leka Alvodronic, kao i jedan sat nakon uzimanja leka Alvodronic (videti odeljak 4.2).

### Acetilsalicilna kiselina i NSAIL

Budući da su acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i bisfosfonati povezani sa gastrointestinalnom iritacijom, treba biti oprezan kada se ovi lekovi daju istovremeno (videti odeljak 4.4).

## *H2 blokatori i inhibitori protonске pumpe*

Kod više od 1500 pacijentkinja, uključenih u studiju BM 16549, upoređivano je doziranje ibandronske kiseline jedanput mesečno sa doziranjem jedanput dnevno, 14% odnosno 18% pacijentkinja koristilo je histaminske (H2) blokatore ili inhibitore protonске pumpe nakon jedne odnosno dve godine. Među ovim pacijentkinjama, incidenca pojave neželjenih dejstava u gornjem delu gastrointestinalnog trakta kod pacijentkinja lečenih lekom Alvodronic jedanput mesečno bila je slična kao i kod pacijentkinja lečenih sa ibandronskom kiselinom u dozi od 2,5 mg jedanput dnevno.

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola i žena u postmenopauzi, intravenska primena ranitidina dovela je do povećanja bioraspoloživosti ibandronske kiseline za oko 20%, verovatno kao posledica smanjene kiselosti želuca. Međutim, budući da je ovo povećanje u okvirima normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronske kiseline, ne smatra se da je potrebno prilagođavanje doze kada se Alvodronic primenjuje sa H2 antagonistima ili drugim lekovima koji povećavaju pH vrednost želuca.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Lek Alvodronic je isključivo namenjen za primenu kod žena u postmenopauzi i ne smeju ga uzimati žene koje su u reproduktivnom period.

Nema odgovarajućih podataka o primeni ibandronske kiseline kod trudnica. Ispitivanja na pacovima su pokazala određenu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznato koliki je potencijalni rizik prilikom primene kod ljudi.

Lek Alvodronic se ne sme koristiti tokom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato da li se ibandronska kiselina izlučuje u humano mleko. Studije na ženama pacova u fazi laktacije pokazale su prisustvo malih koncentracija ibandronske kiseline u mleku nakon intravenske primene.

Lek Alvodronic se ne sme koristiti tokom dojenja.

### Plodnost

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline kod ljudi. U studijama na pacovima koji su bili u reproduktivnom periodu, kojima je ibandronska kiselina primenjivana oralno došlo je do smanjenja fertiliteta. U studijama na pacovima, kojima je intravenski primenjivana ibandronska kiselina, došlo je do smanjenja fertiliteta pri velikim dnevnim dozama (videti odeljak 5.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbedonosnog profila

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

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su artralgija i simptomi slični gripu. Ovi simptomi su najčešće povezani sa prvom dozom, uglavnom kratko traju, srednjeg ili umerenog su intenziteta i uglavnom prolaze tokom kontinuiranog lečenja, bez potrebe za dodatnim lečenjem (videti pasus „Bolest slična gripu”).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 prikazan je pregled svih poznatih neželjenih reakcija. Bezbednost oralne primene ibandronske kiseline 2,5 mg dnevno procenjena je kod 1251 pacijenta u okviru 4 placebo-kontrolisana klinička ispitivanja, od kojih je većina pacijenata bila prethodno uključena u pivotalnu trogodišnju studiju o prelomima (MF4411).

U jednoj dvogodišnjoj studiji kod žena sa osteoporozom u postmenopauzi (BM 16549) ukupna bezbednost primene leka Alvodronic, 150 mg jednom mesečno i ibandronske kiseline od 2,5 mg jednom dnevno bila je slična. Ukupan udeo pacijenata sa neželjenim reakcijama na lek bio je 22,7% i 25,0% kod primene leka Alvodronic od 150 mg jedanput mesečno nakon godinu dana, odnosno nakon dve godine. U većini slučajeva nije došlo do prekida terapije.

Neželjene reakcije su navedene prema MeDRA klasifikaciji sistemima organa i kategoriji učestalosti.

Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: 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 učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Pojava neželjenih reakcija kod žena u postmenopauzi koje primaju lek Alvodronic, 150 mg jednom mesečno ili ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno u studijama faze III BM16549 i MF4411 i iz postmarketinškog iskustva.

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke
Poremećaji imunskog sistema		egzacerbacija astme	reakcije preosetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vertoglavica		
Poremećaji oka			zapaljenje oka*†	
Gastrointestinalni poremećaji*	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija, dijareja, abdominalni bol, mučnina	ezofagitis uključujući ezofagealne ulceracije ili strikture i disfagija, povraćanje, flatulencija	duodenitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip		angioedem, edem lica, urtikarija	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima, mišićno-koštana ukočenost	bol u leđima	atipični subtrohanterični i dijafizni prelomi femura†	Osteonekroza vilice*† <u>Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija cele grupe lekova, bisfosfonata) †</u>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	bolest slična gripu*	zamor		

\*Za dodatne informacije videti nastavak teksta

†zabeleženo iz postmarketinškog iskustva

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Gastrointestinalne neželjene reakcije

Pacijenti koji su i ranije imali gastrointestinalne poremećaje uključujući i pacijente sa peptičkim ulkusom bez skorijeg krvarenja ili hospitalizacije, i pacijente sa dispepsijom ili refluksom koji je kontrolisan lekovima, bili su uključeni u studiju primene terapije jedanput mesečno. Za ove pacijente, nije bilo razlike u incidenci pojave neželjenih dejstava na nivou gornjeg dela gastrointestinalnog trakta, primenom 150 mg jedanput mesečno u poređenju sa primenom 2,5 mg jednom dnevno.

#### Bolest slična gripu

Bolest slična gripu uključuje događaje prijavljene kao reakcija akutne faze ili simptome koji obuhvataju mialgiju, artralgiiju, povišenu temperaturu, drhtavicu, zamor, mučninu, 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 upotrebe ibandronske kiseline prijavljeni su slučajevi inflamacije oka, kao što su uveitis, episkleritis i skleritis. U nekim slučajevima, ova stanja se nisu mogla rešiti sve dok terapija ibandronskom kiselinom nije prekinuta.

### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nisu dostupne specifične informacije koje se odnose na terapiju predoziranja ovim lekom.

Međutim, na osnovu saznanja o ovoj grupi jedinjenja, predoziranje nakon oralne upotrebe leka, može dovesti do pojave neželjenih reakcija na nivou gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (kao što su stomahni problemi, dispepsija, ezofagitis, gastritis ili ulkus) ili hipokalcemija. Potrebno je dati mleko ili antacide koji dovode do vezivanja ibandronske kiseline, a bilo koja od neželjenih reakcija leči se simptomatski. Zbog visokog rizika od ezofagealne iritacije, povraćanje se ne sme provocirati i pacijent mora biti 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 delovanja*

Ibandronska kiselina je veoma snažan bisfosfonat koji pripada grupi bisfosfonata koji sadrže azot, i koji deluju selektivno na koštano tkivo i specifično inhibiraju osteoklastnu aktivnost, bez direktnog uticaja na formiranje kosti. Ne interferira sa aktivacijom osteoklasta. Ibandronska kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjene incidence preloma kosti putem smanjenja povećanog koštanog remodelovanja (koštanog *turnover-a*) ka premenopausalnim nivoima kod žena u postmenopauzi.

### Farmakodinamska dejstva

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

Životinjski model potvrđuju da je ibandronska kiselina veoma snažan inhibitor osteoklastne aktivnosti. Kod pacova koji rastu, nema dokaza o oslabljenoj mineralizaciji čak ni pri dozama većim od 5000 puta od doze potrebne za lečenje osteoporoze.

I svakodnevna i intermitentna (sa produženim periodima bez doziranja) dugotrajna primena kod pacova, pasa i majmuna bila je povezana sa formiranjem nove kosti normalnog kvaliteta i zadržanom ili povećanom mehaničkom snagom čak i pri toksičnim dozama. Kod ljudi, efikasnost i svakodnevne i intermitentne primene ibandronske kiseline sa intervalima bez doziranja od 9 do 10 nedelja bila je potvrđena u kliničkoj studiji (MF 4411), u kojem je ibandronska kiselina pokazala anti-frakturnu efikasnost.

Na životinjskim modelima, ibandronska kiselina je dovela do biohemijskih promena koje ukazuju na dozno-zavisnu inhibiciju resorpcije kosti, uključujući supresiju urinarnih biohemijskih markera razgradnje kolagena kostiju (kao što su deoksimiridinolin, i unakrsno vezani N-telopektidi kolagena tip I (NTX)).

U fazi I studije bioekvivalencije sprovedene kod 72 žene u postmenopauzi, koje su oralno uzimale 150 mg ibandronske kiseline svakih 28 dana od ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX (C-terminalnog telopektida) nakon prve doze zabeležena je već u prvih 24 sata nakon primene leka (medijana inhibicije 28%), sa medijanom maksimalne inhibicije (69%) zabeleženom šest dana kasnije. Nakon primene treće i četvrte doze, medijana maksimalne inhibicije šest dana nakon primene doze iznosila je 74% sa smanjenjem na medijani inhibicije od 56% koja se beleži 28 dana posle četvrte doze. Pošto nije bilo dalje primene leka, dolazi 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.

### Lek Alvodronic 150 mg jednom mesečno

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

Primena leka Alvodronic 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 s 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 početne vrednosti BMD lumbalne kičme, celog kuka, vrata femura i trohantera nakon godinu dana (primarna analiza) i nakon dve godine terapije (populacija po protokolu) u studiji BM 16549



	Podaci iz jednogodišnje studije BM 16549		Podaci iz dvogodišnje studije BM 16549	
Srednja relativna vrednost promene od početne vrednosti % (95% CI)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=318)	Lek Alvodronic 150 mg jednom mesečno (N=320)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=294)	Lek Alvodronic 150 mg jednom mesečno (N=291)
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)

Osim toga, Alvodronic 150 mg jednom mesečno dokazano je bolji od ibandronske kiseline 2,5 mg primenjene jednom dnevno kod povećanja gustine kosti (BMD) lumbalne kičme u prospektivno planiranoj jednogodišnjoj analizi,  $p=0,002$ , odnosno u dvogodišnjoj analizi,  $p<0,001$ .

U jednogodišnjoj (primarnoj analizi), 91,3% ( $p=0,005$ ) pacijentkinja koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg jedanom mesečno imali su povećanje BMD lumbalne kičme više ili jednako početnoj vrednosti (oni koji su povoljno reagovali na lek – BMD responderi), u poređenju sa 84% pacijentkinja koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno. Nakon dve godine, 93,5% ( $p=0,004$ ) pacijentkinja koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 150 mg i 86,4% pacijenata koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno, odgovorile su na terapiju.

Za BMD celog kuka, 90% ( $p<0,001$ ) pacijentkinja koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg jednom mesečno i 76,7% pacijentkinja koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno imali su povećanje gustine kosti veće ili jednako u odnosu na referentnu vrednost za godinu dana. Nakon dve godine 93,4% ( $p<0,001$ ) pacijentkinja koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg i 78,4% pacijentkinja koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno imale su povećanje BMD celog kuka više ili jednako početnoj vrednosti.

Kada su korišćeni stroži kriterijumi, koji su kombinovali BMD lumbalne kičme i celog kuka, 83,9% ( $p<0,001$ ) i 65,7% pacijentkinja koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg jednom mesečno odnosno ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno, su odgovorile na terapiju nakon jedne godine. Nakon dve godine, 87,1% ( $p<0,001$ ) pacijentkinja ispunjava ovaj kriterijum koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg jednom mesečno i 70,5% u grupi pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno.

#### Biohemijski markeri remodelovanja kostiju (koštanog turnover-a)

Klinički značajno smanjenje CTX nivoa u serumu zabeleženo je u svim vremenskim tačkama u kojima je mereno, tj. posle, 3, 6, 12 i 24 meseca. Nakon jedne godine (primarna analiza) medijana relativne vrednosti promene u odnosu na početne vrednosti iznosila je -76% za lek Alvodronic 150 mg jednom mesečno i -67% za ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno. Nakon dve godine, medijana relativne vrednosti promene iznosila je -68% za lek Alvodronic, 150 mg jednom dnevno odnosno -62% za ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno.

Za godinu dana, 83,5% ( $p=0,006$ ) pacijentkinja koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg jednom mesečno i 73,9% pacijentkinja koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno bili su identifikovani kao responderi (definisano kao smanjenje od  $\geq 50\%$  u odnosu na početne vrednosti). Za dve godine, odgovorilo je 78,7% ( $p=0,002$ ) pacijentkinja koje su upotrebljavale lek Alvodronic, 150 mg leka jednom mesečno, i 65,6% pacijentkinja koje su upotrebljavale ibandronsku kiselinu, 2,5 mg jednom dnevno.

Na osnovu rezultata Studije MB 16549, očekuje se da lek Alvodronic, 150 mg jednom dnevno bude efikasan za sprečavanje preloma najmanje kao ibandronska kiselina, 2,5 mg jednom dnevno.

### **Ibandronska kiselina 2,5 mg dnevno**

U inicijalnoj trogodišnjoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, studiji frakture (MF 4411), prikazano je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidence novih radiografskih morfometrijskih i kliničkih fraktura pršljenova (Tabela 3). U ovoj studiji, procenjivana je ibandronska kiselina pri primeni oralnih doza od 2,5 mg dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg, kao istraživački dozni režim. Ibandronska kiselina uzeta je 60 minuta pre prvog dnevnog obroka ili pića za taj dan (period gladovanja posle uzimanja leka). U studiji su učestvovala žene od 55 do 80 godina, koje su najmanje 5 godina u postmenopauzi, koje su imale BMD lumbalne kičme od 2 do 5 SD ispod prosečne premenopauzalne vrednosti (T-skor) u najmanje jednom pršljenu (L1-L4), i koje su imale jednu do četiri prethodne frakture pršljena. Sve pacijentkinje primale su 500 mg kalcijuma i 400 i.j. vitamina D dnevno. Efikasnost je ispitivana kod 2928 pacijentkinja. Ibandronska kiselina 2,5 mg primenjena jednom dnevno, pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidence pojave novih preloma pršljenova. Ovaj režim je smanjio pojavu novih radiografskih vertebralnih fraktura za 62% ( $p=0,0001$ ) tokom trogodišnjeg trajanja ove studije. Smanjenje relativnog rizika od 61% zabeležen je nakon 2 godine ( $p=0,0006$ ). Nije postignuta statistički značajna razlika nakon godinu dana terapije ( $p=0,056$ ). Efekat na sprečavanje preloma bio je konzistentan tokom celog trajanja studije. Nije bilo nagoveštaja o slabljenju efekta tokom vremena.

Incidenca pojave kliničkih vertebralnih fraktura bila je značajno smanjena za 49% ( $p=0,011$ ). Snažan uticaj na frakturu pršljena se osim toga reflektuje i statistički značajnim smanjenjem gubitka visine u poređenju sa placebom ( $p<0,0001$ ).

Tabela 3: Rezultati iz trogodišnje studije frakture MF 4411 u kojoj su ispitivani prelomi (% , 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 početnu vrednost lumbalne kičme nakon 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – srednja promena u odnosu na početnu vrednost celog kuka nakon 3 godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Efekat lečenja ibandronskom kiselinom detaljno je ocenjen u analizi podgrupe pacijenata koji su imali početnu vrednost T-skora BMD lumbalne kičme ispod -2,5. Smanjenje rizika od vertebralne frakture bilo je veoma konzistentno sa onim što se beleži u ukupnoj populaciji.

Tabela 4: Rezultati iz trogodišnje studije MF 4411 u kojoj su ispitivani prelomi (% 95% CI) za pacijentkinje čija je vrednost T-skora BMD lumbalne kičme bila manja od - 2,5

	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 pojave kliničkih vertebralnih fraktura	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – srednja promena u odnosu na početnu vrednost lumbalne kičme nakon 3 godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – srednja promena u odnosu na početnu vrednost celog kuka nakon 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji pacijenata studije MF4411, nije bilo primećeno smanjenje ne-vertebralnih preloma, međutim, svakodnevna primena ibandronske kiseline izgleda da je efikasna u visokorizičnoj subpopulaciji (vrednost gustine kosti (BMD) vrata femura T-skor < -3,0), dok je primećeno smanjenje rizika od ne-vertebralnih fraktura od 69%.

Svakodnevna terapija sa 2,5 mg ibandronske kiseline je dovela do progresivnog povećanja BMD vertebralnih i ne-vertebralnih delova skeleta.

Trogodišnje povećanje BMD lumbalne kičme u poređenju sa placeboom bilo je 5,3% i 6,5% u poređenju sa početnom vrednošću. Povećanje BMD kuka u poređenju sa vrednostima pre početka terapije bilo je 2,8% na vratu femura, 3,4% celog kuka, i 5,5% za trohanter.

Biohemijski markeri koštanog remodelovanja (koštani *turnover*, kao što su urinarni CTX i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani model supresije do premenopausalnih nivoa i dostigli su maksimalnu supresiju u roku od 3 do 6 meseci.

Klinički značajno smanjenje biohemijskih markera resorpcije kosti od 50% bilo je primećeno već mesec dana nakon početka lečenja 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 postmenopausalnom osteoporozom.

Histološke analize koštane biopsije dve i tri godine posle lečenja žena u postmenopauzi, pokazale su normalan kvalitet kosti, bez znakova poremećaja mineralizacije.

*Pedijatrijska populacija (videti odeljke 4.2 i 5.2)*

Ibandronska kiselina nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji, tako da podaci o efikasnosti ili bezbednosti leka za ovu populaciju nisu dostupni.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Primarna farmakološka dejstva ibandronske kiseline na kost nisu direktno povezana sa prisutnim koncentracijama u plazmi, što je i pokazano u različitim studijama na životinjama i ljudima.

### *Resorpcija*

Posle oralne primene, resorpcija ibandronske kiseline iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta je brza, i koncentracija u plazmi raste na dozno-proporcionalan način do 50 mg, a unosom većih doza povećanje koncentracije u plazmi je iznad dozno-proporcionalnog. Maksimalno zabeležene koncentracije u plazmi postignute su u roku od 0,5 do 2 sata (medijana 1 sat) kada se uzima natašte, a apsolutna bioraspodeljivost iznosila je oko 0,6%. Obim resorpcije je smanjen kada se uzima zajedno sa hranom ili pićima (osim sa običnom vodom). Bioraspodeljivost je smanjena za oko 90% kada je ibandronska kiselina primenjena sa standardnim doručkom u poređenju sa bioraspodeljivošću kod osoba koje su je uzimale natašte.

Nema značajnog smanjenja bioraspodeljivosti ako je ibandronska kiselina uzeta 60 minuta pre prvog obroka za taj dan. I bioraspodeljivost i povećanje BMD smanjuju se ako je hrana ili piće uzeto najmanje 60 minuta posle uzimanja ibandronske kiseline.

### *Distribucija*

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronska kiselina se brzo vezuje za kosti ili se izlučuje u urin. Kod ljudi, prividni volumen distribucije iznosi najmanje 90 L, a količina doze koja dospeva do kostiju procenjuje se na 40-50% doze u cirkulaciji. Vezivanje za proteine plazme kod ljudi iznosi približno 85% - 87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama leka), i iz tog razloga postoji mali potencijal za interakcije s ostalim lekovima usled istiskivanja.

### *Biotransformacija*

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

### *Eliminacija*

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

Raspon vrednosti prividnog poluvremena eliminacije je širok, prividno terminalno poluvreme eliminacije obično je u rasponu od 10 do 72 sata. S obzirom na to da su izračunate vrednosti zavisne od trajanja ispitivanja, primenjene doze i osetljivosti metode, pravo poluvreme eliminacije verovatno je znatno duže, kao i kod drugih bisfosfonata. Početni nivo leka u plazmi brzo opada, postižući 10% od maksimalne vrednosti kroz 3 sata nakon intravenske, odnosno 8 sati nakon oralne primene.

Ukupni klirens ibandronske kiseline je nizak sa prosečnim vrednostima u rasponu od 84 - 160 mL/min. Renalni klirens (oko 60 mL/min kod zdravih žena u postmenopauzi) čini oko 50% - 60% od ukupnog klirensa, i povezan je sa klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između ukupnog i renalnog klirensa oslikava preuzimanje od strane kostiju.

Sekretorni put izgleda ne uključuje osnovne kisele i bazne transportne sisteme uključene u ekskreciju drugih aktivnih supstanci. Pored toga, ibandronska kiselina ne inhibira humani hepatski P450 izoenzim i ne indukuje hepatski citohrom P450 kod pacova.

### Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

#### *Pol*

Bioraspoloživost i farmakokinetika ibandronske kiseline su slični kod žena i muškaraca.

#### *Rasa*

Nema podataka o bilo kakvim klinički značajnim međuetničkim razlikama među pripadnicima azijske i bele rase u raspoloživosti ibandronske kiseline. Postoji nekoliko podataka o pacijentima afričkog porekla.

#### *Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega*

Renalni klirens ibandronske kiseline kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja bubrežne funkcije je u linearnoj vezi sa klirensom kreatinina.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina (Cl<sub>cr</sub>) jednak ili veći od 30 mL/min), kao što je pokazano u studiji BM16549 u kojoj je većina pacijenatkinja imala blago do umereno oštećenje bubrežne funkcije.

Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (Cl<sub>cr</sub> manji od 30 mL/min) kod kojih je primenjena dnevna doza od 10 mg ibandronske kiseline oralno, u trajanju od 21 dan, imali su 2 do 3 puta veće koncentracije u plazmi nego ispitanici sa normalnom bubrežnom funkcijom a ukupni klirens ibandronske kiseline bio je 44 mL/min. Nakon intravenske primene 0,5 mg, ukupni klirens smanjen je za 67%, renalni za 77%, a ne-renalni za 50%, kod ispitanika sa teškom bubrežnom insuficijencijom, ali nije bilo smanjenja tolerancije koje bi bilo povezano sa povećanjem izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva, Alvodronic se ne preporučuje pacijentima sa teškom bubrežnom insuficijencijom (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. Nije poznato kakva je farmakokinetika ibandronske kiseline kod ovih pacijenata, i ibandronsku kiselinu ne bi trebalo koristiti u takvim slučajevima.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videte odeljak 4.2)*

Nema podataka o farmakokinetici ibandronske kiseline kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Jetra nema značajnu ulogu u klirensu ibandronske kiseline koja se ne metaboliše, već se izlučuje putem bubrega i preuzima u kosti. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s oštećenjem jetre.

*Stariji pacijenti (videti odeljak 4.2 i odeljak 5.1)*

U multivarijantnoj analizi, nije utvrđeno da je uzrast nezavisan faktor bilo kojeg farmakokinetičkog ispitivanog parametra. Pošto bubrežna funkcija sa godinama opada, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidi deo koji se odnosi na oštećenje bubrežne funkcije).

*Pedijatrijski pacijenti (videte odeljke 4.2 i odeljak 5.1)*

Nema podataka o upotrebi leka Alvodronic u ovim uzrasnim grupama.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Toksična dejstva, npr. znaci bubrežnog oštećenja, zabeleženi su kod pasa samo pri izloženosti dozama za koje se smatra da znatno premašuju maksimalnu dozu izloženosti za ljude što ukazuje na malu važnost u kliničkoj primeni.

*Mutagenost/Karcinogenost:*

Nisu zabeleženi znaci moguće karcinogenosti. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza genetske aktivnosti ibandronske kiseline.

*Reproduktivna toksičnost:*

Nema dokaza o direktnom fetotoksičnom dejstvu ili teratogenom dejstvu ibandronske kiseline kod oralno tretiranih pacova i kunića, a nije bilo ni neželjenih dejstava na razvoj F1 potomaka kod pacova pri izloženosti dozi dobijenoj ekstrapolacijom koja je najmanje 35 puta veća od maksimalne dopuštene izloženosti kod ljudi. U studijama na pacovima koji su bili u reproduktivnom periodu, prilikom oralne primene leka, dejstvo na fertilitet se ogledalo u povećanim preimplantacionim gubicima pri doznim nivoima od 1 mg/kg/dan i većim. U studijama na pacovima koji su bili u reproduktivnom periodu, a koji su lek primali intravenski, ibandronska kiselina je smanjivala broj spermatozoida pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg/dan i smanjivala fertilitet kod mužjaka pri dozi od 1 mg/kg/dan a kod ženki pri dozi od 1,2 mg/kg/dan. Neželjena dejstva ibandronske kiseline u studijama reproduktivne toksičnosti kod pacova bila su ista kao i ona koja su utvrđena u grupi bisfosfonata. Oni uključuju smanjen broj mesta implantacije, interferencija sa prirodnim porođajem (distocija), i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, karlice i uretera).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Povidone K30,  
Celuloza, mikrokristalna;  
Skrob preželatinizovan;  
Krospovidon;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Glicerol,dibehenat;

*Film tablete:*

Opadry OY-LS-28908 (White II):  
Titan dioksid (E171);  
Laktoza, monohidrat;  
Hipromeloza 15cP;  
Hipromeloza 3cP;  
Hipromeloza 50cP;  
Makrogol.

## **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.

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Film tableta pakovana je u blister PA/Al/PVC-Aluminijum. Blister sadrži 1 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)**

Sav neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima. Odlaganje lekova u okolinu treba svesti na najmanju moguću meru.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ALVOGEN PHARMA D.O.O.  
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02158-16-001

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

Datum prve dozvole: 23.11.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.04.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2017.