

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Bonviva<sup>®</sup>, 150 mg, film tablete  
INN: ibandronska kiselina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 154,6 mg laktoze, bezvodne (što odgovara 162,75 mg laktoza monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Duguljaste filmom obložene tablete, bele do skoro bele boje, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „BNVA“, a sa druge oznaku „150“.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija osteoporoze 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 jednom mesečno. Najbolje je tabletu uzeti istog datuma svakog meseca.

Lek Bonviva 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 se propusti uzimanje doze leka, pacijentkinji treba savetovati da uzme jednu tabletu od 150 mg jutro nakon što se seti propusta, osim ako vreme za narednu dozu nije u periodu kraćem od 7 dana. Pacijentkinja potom treba da se vrati na uzimanje iste doze jednom mesečno, prema prvobitno utvrđenom rasporedu.

Ako je naredna planirana doza u roku od 7 dana, pacijent treba da sačeka dok ne 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 treba da uzimaju dve tablete u istoj nedelji.

Potrebno je da pacijenti uzimaju suplemente kalcijuma i/ili vitamina D, ako je njihov unos hranom nedovoljan (videti odeljke 4.4 i 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 Bonviva, kod svakog pojedinačnog pacijenta, naročito nakon 5 ili više godina primene.

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije*

Lek Bonviva se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min zbog ograničenog kliničkog iskustva (videti odeljke 4.4. i 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 oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

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

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

##### *Pedijatrijski pacijenti*

Lek Bonviva 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 primenu.

- Tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom 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 sa 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 Bonviva.
- 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 terapije lekom Bonviva. Ostale poremećaje kostiju i metabolizma minerala 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 postojećih oboljenja, potreban je oprez kada se lek Bonviva primenjuje kod pacijenata sa aktivnim poremećajima gornjeg gastrointestinalnog trakta (npr. Baretov ezofagus, disfagija, druga oboljenja jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

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 po svemu sudeći povećan kod pacijenata koji se ne pridržavaju preporuka preporuka o doziranju 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 uputstva za doziranje (videti odeljak 4.2).

Potrebno je da lekari s opezom prate pojavu bilo kojih znakova ili simptoma koji ukazuju na moguću ezofagealnu reakciju, a pacijente treba uputiti da prestanu da uzimaju lek Bonviva 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 Bonviva 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 pre započinjanja terapije lekom Bonviva sprovesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate i proceniti odnos koristi i rizika za svakog pacijenta ponaosob.

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

- Potentnost leka koji inhibira resorpciju kostiju (rizik je veći kod primene visoko potentnih jedinjenja), put primene (rizik je veći kod parenteralne primene) i kumulativnu dozu leka koji inhibira resorpciju kostiju
- Rak, prateća stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- Istovremena primena terapije: kortikosteroidi, hemioterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- Loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, dentalne bolesti u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati npr. vađenje zuba

Sve pacijente treba podsticati da tokom terapije lekom Bonviva 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 pažljivog razmatranja i izbegavati ih u periodu blizu vremena primene leka Bonviva.

Plan lečenja za pacijente kod kojih se razvije osteonekroza vilice treba da razviju u bliskoj saradnji ordinirajući lekar i stomatolog ili oralni hirurg sa iskustvom u lečenju osteonekroze vilice. Ako je moguće, treba razmotriti privremeni prekid terapije lekom Bonviva dok se ovo stanje ne reši i ublaže faktori rizika koji su doprineli njegovom razvoju.

#### Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala zabeležena prilikom primene bisfosfonata, uglavnom se povezuje sa dugoročnom 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 primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uho, uključujući hronične infekcije uha.

### Atipični prelomi butne kosti

Atipične subtrohanterični i dijafizni prelomi butne kosti su prijavljene tokom terapije bisfosfonatima, prvenstveno kod pacijenata koji su u dužem vremenskom periodu lečili osteoporozu. Ovi transverzalni ili kratki kosi prelomi se mogu javiti celom dužinom butne kosti, od neposredno iznad malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dela. Ovi prelomi se javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume i neki pacijenti oseće bol u butini ili preponama, često udružen sa nalazom stres preloma na snimcima, nedeljama ili mesecima pre pojave kompletnog preloma butne kosti. Prelomi su često bilateralni; zbog toga je potrebno pregledati kontralateralnu butnu kost kod pacijenata lečenih bisfosfonatima koji su imali prelom tela butne kosti. Takođe je prijavljeno teško zarastanje ovih preloma. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata kod kojih se sumnja na atipični prelom butne kosti 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 nepotpunog preloma butne kosti.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

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

### Intolerancija na galaktozu

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

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

### *Interakcija sa hranom*

Bioraspoloživost ibandronske kiseline nakon oralne primene je smanjena u prisustvu hrane. Posebno proizvodikoji sadrže kalcijum, uključujući mleko i druge polivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe), verovatno utiču na resorpciju leka Bonviva, što je i pokazano u studijama na životinjama. Zbog toga, lek Bonviva treba da se uzima ujutru, na prazan stomak (najmanje 6 sati od poslednjeg obroka) i ne treba uzimati hranu 1 sat nakon uzimanja leka Bonviva (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 (videti 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 Bonviva. Prema tome, pacijenti ne treba da uzimaju druge oralne lekove najmanje 6 časova pre uzimanja leka Bonviva i još jedan sat nakon uzimanja leka Bonviva (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).

### *H<sub>2</sub> blokatori ili inhibitori protonske 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 (H<sub>2</sub>) blokatore ili inhibitore protonske pumpe nakon jedne odnosno dve godine. Među ovim pacijentkinjama, incidencija pojave neželjenih dejstava u gornjem delu gastrointestinalnog trakta kod pacijentkinja lečenih lekom Bonviva jedanput mesečno bila je slična kao i kod pacijentkinja lečenih ibandronskom kiselinom u dozi od 2,5 mg jedanput dnevno.

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola i kod postmenopausalnih žena, intravenska primena ranitidina dovela je do povećanja biorasploživosti ibandronske kiseline za oko 20%, verovatno kao posledica smanjene kiselosti želuca. Međutim, budući da je ovo povećanje u okvirima normalne varijabilnosti biorasploživosti ibandronske kiseline, ne smatra se da je potrebno prilagođavanje doze kada se Bonviva primenjuje sa H<sub>2</sub>- antagonistima ili drugim lekovima koji povećavaju pH vrednost želuca.

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

##### Trudnoća

Lek Bonviva je isključivo namenjen za primenu kod žena u postmenopauzi i ne smeju je uzimati žene koje su u reproduktivnom periodu.

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

Lek Bonviva se ne treba 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 niskih koncentracija ibandronske kiseline u mleku nakon intravenske primene.

Lek Bonviva se ne treba koristiti tokom dojenja.

##### Plodnost

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline kod ljudi. U studijama na pacovima koji su bili u reproduktivnom periodu, u oralnoj primeni, ibandronska kiselina smanjuje fertilitet. U studijama na pacovima, kojima je intravenski primenjivana ibandronska kiselina, došlo je do smanjenja fertiliteta pri visokim 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 Bonviva 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, gastrointestinalna iritacija i zapaljenje oka (videti deo: „Opis odabranih neželjenih dejstava“ i odeljak 4.4).

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

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 prikazana je lista svih poznatih neželjenih reakcija. Bezbednost oralne primene ibandronske kiseline 2,5 mg dnevno ispitivana je kod 1251 pacijenata 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 na ženama sa osteoporozom u postmenopauzi (BM 16549) ukupna bezbednost primene leka Bonviva 150 mg jednom mesečno i ibandronske kiseline 2,5 mg jednom dnevno bila je slična. Ukupan udeo pacijenata sa neželjenim reakcijama na lek bio je 22,7% odnosno 25,0% kod primene leka Bonviva 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 MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama 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 Bonviva 150 mg jednom mesečno ili ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno u studijama faze III BM16549 i MF4411 i iz postmarketinškog iskustva.

Klasifikacija sistema organa	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke
Poremećaji imunskog sistem		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 ili 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, muskuloskeletna ukočenost	bol u leđima	atipični subtrohanterični i dijafizni prelomi femura†	Osteonekroza vilice*† Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata) †
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	bolest slična gripu*	zamor		

\* Za dodatne informacije videti nastavak teksta

† Identifikovano u period nakon stavljanja leka u promet

### 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 lekovima kontrolisan, bili su uključeni u studiju primene terapije jedanput mesečno. Za ove pacijente, nije bilo razlike u incidenciji pojave neželjenih dejstava na nivou gornjeg dela gastrointestinalnog trakta, primenom 150 mg jednom 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 mijalgiju, artralgiu, povišenu telesnu temperaturu i drhtavicu, jezu, zamor, mučninu, gubitak apetita ili bolove 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

Događaji povezani sa zapaljenjem oka kao što su uveitis, episkleritis i skleritis prijavljeni su kod primene ibandronske kiseline. U nekim slučajevima, ova stanja se nisu mogla rešiti sve dok se nije prestalo sa primenom ibandronske kiseline.

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

## **4.9. Predoziranje**

Nisu dostupne specifične informacija koje se odnose na terapiju predoziranja lekom Bonviva. Međutim, na osnovu saznanja za ovu grupu jedinjenja, predoziranje nakon oralne upotrebe može da dovede do neželjenih reakcija 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 u terapiji oboljenja kostiju, 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 interferira sa aktivacijom osteoklasta. Ibandronska kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjene incidencije preloma kosti putem smanjenja povećanog koštanog remodelovanja (koštanog *turnover*-a) ka premenopausalnim nivoima kod žena u postmenopauzi.

### *Farmakodinamska dejstva*

Farmakodinamsko dejstvo 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 modeli 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 koja je potrebna u terapiji osteoporoze.

I svakodnevna i intermitentna (sa produženim intervalima između dve doze) dugotrajna primena kod pacova, pasa i majmuna je bila povezana sa formiranjem nove kosti normalnog kvaliteta i zadržanom ili povećanom mehaničkom snagom čak i pri dozama u toksičnom rasponu. Kod ljudi, efikasnost i svakodnevne i intermitentne primene sa intervalima između doza ibandronske kiseline od 9-10 nedelja potvrđena je u kliničkoj studiji (MF 4411) u kojoj je ibandronska kiselina pokazala antifrakturu 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 deoksipiridinolin, i unakrsno vezani N-telopeptidi kolagena tip I (NTX)).

U fazi I studije bioekvivalence koja je sprovedena na 72 žene u postmenopauzi koje su oralno uzimale 150 mg ibandronske kiseline svakih 28 dana do ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX po prvoj dozi zabeležena je već 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% koje 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 indeks telesne mase (BMI), bi trebalo uzeti u obzir pri identifikaciji žena sa povećanim rizikom od osteoporoznih fraktura.

## **Bonviva 150 mg jednom mesečno**

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

Primena leka Bonviva od 150 mg jedanput mesečno pokazala se bar 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 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 BM16549.

	Podaci iz jednogodišnje studije BM 16549		Podaci iz dvogodišnje studije BM 16549	
	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=318)	Bonviva 150 mg jednom mesečno (N=320)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=294)	Bonviva 150 mg jednom mesečno (N=291)
Srednja relativna vrednost promene od početne 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)
---------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Osim toga, Bonviva 150 mg jednom mesečno se pokazala superiornijom u odnosu na ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno u povećanju BMD lumbalne kičme u prospektivno planiranoj analizi nakon godinu dana,  $p=0,002$ , i nakon dve godine,  $p<0,001$ .

Nakon godinu dana (primarna analiza), 91,3% ( $p=0,005$ ) pacijentkinja koje su primale lek Bonviva 150 mg jednom mesečno imale je 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 primale ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno. Posle dve godine, 93,5% ( $p=0,004$ ) pacijentkinja koje su primale lek Bonviva 150 mg i 86,4% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno odgovorile su na terapiju (*responderi*).

Za BMD celog kuka, 90,0% ( $p<0,001$ ) pacijentkinja koje su primale lek Bonviva 150 mg jednom mesečno imale je povećanje BMD celog kuka više ili jednako početnoj vrednosti nakon prve godine, u poređenju sa 76,7% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno. Nakon dve godine, 93,4% ( $p<0,001$ ) pacijentkinja koje su primale lek Bonviva 150 mg i 78,4% pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno imale su povećanje BMD celog kuka više ili jednako početnoj vrednosti.

Kada su korišćeni strožiji kriterijumi, koji su kombinovali BMD lumbalne kičme i celog kuka, 83,9% ( $p<0,001$ ) i 65,7% pacijentkinja koje su primale lek Bonviva 150 mg jednom mesečno odnosno ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno, su odgovorile na terapiju nakon jedne godine. Nakon dve godine, ovaj kriterijum je zadovoljilo 87,1% ( $p<0,001$ ) pacijentkinja koje su primale lek Bonviva 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 nivoa CTX u serumu zabeleženo je u svim vremenskim tačkama u kojima je mereno, tj. posle 3, 6, 12 i 24 meseca. Nakon godinu dana (primarna analiza) medijana relativne vrednosti promene u odnosu na početne vrednosti iznosila je -76% za lek Bonviva 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 Bonviva 150 mg jednom dnevno odnosno -62% za ibandronsku kiselinu 2,5 mg jednom dnevno.

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

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

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

U inicijalnoj trogodišnjoj, randomiziranoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji preloma (MF 4411) pokazano je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidencije pojave novih radiografskih morfometrijskih i kliničkih preloma kičmenih pršljenova (Tabela 3). U ovoj studiji ibandronska kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg jednom dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg kao istraživački dozni režim. Ibandronska kiselina je primenjivana 60 minuta pre prvog obroka ili pića za taj dan (period gladovanja posle uzimanja leka). U ovu studiju su bile uključene žene starosti 55 do 80 godina koje su bile u postmenopauzi najmanje 5 godina, koje su imale BMD lumbalne kičme 2-5 SD manje od premenopausalne srednje vrednosti (T-skor) u najmanje jednom pršljenu (L1-L4), i koje su imale od jednog do četiri postojeća preloma pršljena. Sve pacijentkinje su primale 500 mg kalcijuma i 400 IU 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 incidencije

pojave novih preloma pršljenova. Ovaj režim je smanjio i pojavu novih radiografskih vertebralnih fraktura za 62% ( $p=0,0001$ ) tokom trogodišnjeg trajanja ove studije. Smanjenje relativnog rizika od 61% zabeleženo je nakon 2 godine ( $p=0,0006$ ). Nije postignut nivo statističke značajnosti nakon godinu dana terapije ( $p=0,056$ ). Efekat na sprečavanje preloma bio je konzistentan tokom celog trajanja studije. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog efekta tokom vremena.

Incidenca pojave kliničkih vertebralnih fraktura bila je značajno smanjena za 49% ( $p=0,011$ ). Snažno dejstvo na prelome pršljenova dodatno je pokazano i statistički značajnim smanjenjem gubitka visine u poređenju sa placeboom ( $p<0,0001$ ).

Tabela 3. Rezultati trogodišnje studije 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 pršljena		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)

Terapijsko dejstvo ibandronske kiseline dalje je procenjivano analizom u subpopulaciji pacijenata, čija je početna vrednost T-skora BMD lumbalne kičme bila manja od -2,5. Smanjenje rizika od vertebralne frakture bilo je veoma konzistentno sa onim što se beleži u ukupnoj populaciji.

Tabela 4. Rezultati trogodišnje studije MF 4411 u kojoj su ispitivani prelomi (% , 95%CI) za pacijentkinje čija je početna 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 MF 4411, nije zabeleženo smanjenje nevertebralnih preloma, ipak, svakodnevna primena ibandronske kiseline izgleda da pokazuje efikasnost u visokorizičnoj subpopulaciji (T-skor BMD vrat femura < 3,0), gde je primećeno smanjenje rizika od nevertebralnih fraktura za 69%.

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

Povećanje BMD na lumbalnom delu kičme posle tri godine u poređenju sa placebom iznosilo je 5,3% i 6,5% u poređenju sa početnim vrednostima. Povećanje na kuku u poređenju sa vrednostima pre početka terapije iznosilo je 2,8% na vratu femura, 3,4% kada se radilo o celom kuku, i 5,5% za trohanter.

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

Klinički značajno smanjenje od 50% biohemijskih markera koštane resorpcije zabeleženo je već mesec dana nakon započinjanja terapije ibandronskom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Nakon prekida terapije došlo je do vraćanja na patološke vrednosti povećane resorpcije kosti koje su postojale pre početka terapije, koje su povezane sa osteoporozom u postmenopauzi.

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

*Pedijatrijska populacija* (videti odeljke 4.2 i 5.2)

Bonviva 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 pokazano u različitim studijama na životinjama i ljudima.

### ***Resorpcija***

Resorpcija ibandronske kiseline u gornjem delu gastrointestinalnog trakta je brza nakon oralne primene, i koncentracija u plazmi raste na dozno-proporcionalan način sve do 50 mg, s tim što se sa primenom većih doza zapaža povećanje koncentracije u plazmi iznad dozno-proporcionalnog nivoa.

Maksimalne zabeležene koncentracije u plazmi dostižu se u roku od 0,5 do 2 sata (medijana 1 sat) kada se uzima natašte, a apsolutna bioraspoloživost je oko 0,6%. Obim resorpcije je smanjen kada se lek uzima sa hranom ili pićem (osim sa vodom). Bioraspoloživost se smanjuje za oko 90% kada se ibandronska kiselina primenjuje uz standardni doručak, u poređenju sa bioraspoloživošću kod ispitanika koji su lek uzimali natašte.

Nema značajnog smanjenja bioraspoloživosti pod uslovom da se ibandronska kiselina uzima 60 minuta pre prvog obroka za taj dan. Bioraspoloživost i povećanje BMD smanjuju se kada se hrana ili piće uzimaju pre nego što prođe manje od 60 minuta od primene ibandronske kiseline.

### ***Distribucija***

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronska kiselina se brzo vezuje za kosti ili izlučuje urinom. 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), pa tako postoji nizak potencijal za interakcije sa drugim 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 koštanom resorpcijom (procenjuje se na 40-50% kod žena u postmenopauzi), a ostatak se eliminiše u neizmenjenom obliku putem bubrega. Neresorbovani deo ibandronske kiseline se eliminiše u neizmenjenom obliku fecesom.

Opseg posmatranih vrednosti prividnog poluvremena eliminacije je širok, prividno poluvreme eliminacije obično je u rasponu od 10 do 72 časa. S obzirom na to da su izračunate vrednosti zavisne od dužine ispitivanja, primenjene doze i osetljivosti metode, pravo poluvremena eliminacije je verovatno znatno duže, kao i kod drugih bisfosfonata. Početne koncentracije leka u plazmi opadaju brzo i dostižu 10% vrednosti maksimalnih koncentracija u plazmi u roku od 3 sata nakon intravenske, odnosno 8 sati nakon oralne primene.

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

#### *Rasa*

Nema dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i ljudi bele rase prilikom izloženosti ibandronskoj kiselini. Postoji nekoliko podataka o pacijentima afričkog porekla.

#### *Pacijenti sa 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 (CL<sub>Cr</sub> jednak ili veći od 30 mL/min), kao što pokazuje studija BM16549 u kojoj je većina pacijentkinja 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 oralno ibandronske kiseline tokom 21 dana, imali su 2-3 puta veće koncentracije u plazmi nego ispitanici sa normalnom funkcijom bubrega, a ukupni klirens ibandronske kiseline bio je 44 mL/min. Kod ispitanika sa teškom bubrežnom insuficijencijom nakon intravenske primene 0,5 mg, ukupni klirens smanjen je za 67%, renalni za 77%, a nerenalni za 50%, ali nije bilo smanjenja tolerancije koje bi bilo povezano sa povećanjem izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva, Bonviva se ne preporučuje pacijentima 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 leče 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 (videti odeljak 4.2)*

Nema farmakokinetičkih podataka o primeni ibandronske kiseline kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Jetra nema značajniju ulogu u klirensu ibandronske kiseline koja se ne metaboliše, već izlučuje putem bubrega i preuzima u kosti. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

*Stariji pacijenti (videti odeljak 4.2)*

U multivarijantnoj analizi, godine starosti se nisu pokazale kao nezavisni faktor u ispitivanim farmakokinetičkim parametrima. S obzirom na to da sa godinama i bubrežna funkcija opada, ovo je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidi deo koji se odnosi na oštećenje bubrežne funkcije).

*Pedijatrijski pacijenti (videti odeljke 4.2 i 5.1)*

Nema podataka o upotrebi leka Bonviva u ovim uzrasnim grupama.

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

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

*Mutagenost/karcinogenost*

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

*Reproduktivna toksičnost*

Nije bilo 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 bila najmanje 35 puta veća od maksimalne dopuštene izloženosti kod ljudi. U reproduktivnim studijama na pacovima, prilikom oralne primene leka, dejstvo na fertilitet se ogledalo u povećanim preimplantacionim gubicima pri doznim nivoima od 1 mg/kg/dan i višim. U reproduktivnim studijama na pacovima, 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 1mg/kg/dan a kod ženki pri dozi od 1,2 mg/kg/dan. Neželjena dejstva ibandronske kiseline u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova su bila ista kao i ona koja su utvrđena u grupi bisfosfonata. Ovde spadaju smanjeni broj mesta implantacije, interferencija sa prirodnim porođajem (distocija), kao i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, karlice i uretera).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat

Povidon K 25

Celuloza, mikrokristalna

Krospovidon

Stearinska kiselina 95

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač tablete:

Boja: Opadry 00A28646 (Sastav: hipromeloza; titan-dioksid (E 171); talk)

Makrogol 6000

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji od providne dupleks (PVC/PVDC) folije zapečaćene aluminijumskom folijom sa 1 film tabletom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 1 film tableta) 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 lokalnim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD  
Partizanske Avijacije 4, Beograd-Novı Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01687-21-001

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

Datum prve dozvole: 26.01.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.01.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2022.