

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ostea 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg ibandronatne kiseline u obliku natrijevog ibandronat hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,7 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis svih pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle bikonveksne filmom obložene tablete dimenzija 11,2 mm x 5,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi, s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1.). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost u smanjenju prijeloma vrata bedrene kosti nije pokazana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 150 mg jedanput mjesečno. Najbolje je tabletu uzeti istog datuma svaki mjesec.

Lijek Ostea treba uzeti nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i jedan sat prije uzimanja prve hrane ili pića (osim obične vode) na početku dana (vidjeti dio 4.5.), te drugih oralnih lijekova ili nadomjesnih preparata (uključujući kalcij).

Ukoliko bolesnik zaboravi uzeti jednu dozu, potrebno ga je upozoriti da Ostea tabletu od 150 mg uzme sljedeće jutro nakon što se toga sjetio, osim ako bi prema rasporedu sljedeću dozu trebao uzeti unutar narednih 7 dana.

Bolesnici bi se potom trebali vratiti uzimanju svoje doze jedanput mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ako se sljedeća planirana doza treba uzeti unutar narednih 7 dana, bolesnici bi trebali pričekati do te doze i zatim nastaviti uzimati jednu tabletu jednom mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ne smiju se uzeti dvije tablete u istom tjednu.

Bolesnici moraju uzimati dodatne količine kalcija i/ili vitamina D, ako unos tih tvari prehranom nije dovoljan (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima nije utvrđeno. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodično reevaluirati vodeći računa o korisnim učincima i potencijalnim rizicima ibandronatne kiseline za svakog pojedinog bolesnika, pogotovo nakon 5 ili više godina primjene.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ibandronatna kiselina ne preporučuje se u bolesnika čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, čiji je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe (>65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ibandronatne kiseline u djece mlađe od 18 godina te nije ispitivana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

- Tablete **se moraju progutati cijele** uz punu čašu obične vode (180 do 240 ml) dok bolesnik sjedi ili stoji u uspravnom položaju. Ne smije se koristiti voda s visokom koncentracijom kalcija. Ako postoji dvojba vezano za potencijalno visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda), preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.
- Bolesnik **ne smije leći** sljedećih sat vremena nakon što je popio tabletu.
- **Obična voda je jedino piće** s kojim se ibandronatna kiselina **smije uzimati**.
- Bolesnik **ne smije žvakati ili sisati tabletu** zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- hipokalcemija
- nemogućnost stajanja ili sjedenja u uspravnom položaju barem 60 minuta
- nepravilnosti jednjaka koje usporavaju prolaz hrane kroz jednjak, kao što su strikture ili ahalazija jednjaka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcemija

Postojeća hipokalcemija se mora korigirati prije početka terapije lijekom Ostea. Ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala također je potrebno učinkovito liječiti. Odgovarajući unos kalcija i vitamina D je važan u svih bolesnika.

Gastrointestinalna iritacija

Oralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog moguće pojave ovih učinaka iritacije i mogućnosti pogoršanja osnovne bolesti, potreban je oprez kada se ibandronatna kiselina propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

U bolesnika koji oralno uzimaju bisfosfonate prijavljene su nuspojave kao što su ezofagitis, ulkusi jednjaka i erozije jednjaka, koji su u nekim slučajevima bili teški i zahtijevali su bolničko liječenje, rijetko s krvarenjem ili praćeni strikturom jednjaka ili perforacijom. Rizik od teških štetnih događaja na jednjaku čini se veći u bolesnika koji se ne pridržavaju uputa o doziranju i/ili koji nastavljaju oralno primjenjivati bisfosfonate nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju jednjaka. Bolesnici moraju obratiti posebnu pozornost i pridržavati se uputa o doziranju (vidjeti

dio 4.2.).

Liječnici trebaju pomno pratiti pojavu bilo kojeg znaka ili simptoma koji ukazuje na moguću reakciju jednjaka tijekom liječenja, a bolesnike se mora upozoriti da prestanu uzimati ovaj lijek i da potraže liječničku pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, retrosternalna bol, žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice.

Dok u kliničkim ispitivanjima nije primijećen povećani rizik, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su, tijekom oralne primjene bisfosfonata, ulkusi želuca i dvanaesnika, od kojih su neki bili teški i s komplikacijama.

Budući da su i nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezani s iritacijom probavnog sustava, potreban je oprez tijekom njihove istodobne primjene.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon stavljanja lijeka u promet ibandronatnu kiselinu primali za liječenje osteoporoze, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8.).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika prije liječenja ibandronatnom kiselinom preporučuje se provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja lijekom Ostea održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjetka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Ostea.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Ostea dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipične suprotrohanteričke dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja

bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, od neposredno ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume i neki bolesnici su osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana s nalazom stres-fraktura na snimkama, tjednima, pa i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni, stoga se u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti mora pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma. U bolesnika u kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti nužno je razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima prema procjeni stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedru, kuku ili preponi te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog kliničkog iskustva, ibandronatna kiselina se ne preporuča bolesnicima čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min (vidjeti dio 5.2.).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija lijek-hrana

Bioraspoloživost oralno uzete ibandronatne kiseline općenito je smanjena u prisutnosti hrane. Osobito proizvodi koji sadrže kalcij, uključujući mlijeko, i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) često mogu utjecati na apsorpciju ibandronatne kiseline, što je u skladu s podacima iz ispitivanja provedenih na životinjama. Bolesnici bi stoga ibandronatnu kiselinu trebali uzimati nakon noćnog gladovanja (u trajanju od barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati još slijedećih sat vremena nakon uzimanja ibandronatne kiseline (vidjeti dio 4.2.).

Interakcije s drugim lijekovima

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne s obzirom na to da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2.). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo bubrežnom sekrecijom i ne prolazi biotransformaciju.

Suplementi kalcija, antacidi i neki oralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione

Suplementi kalcija, antacidi i neki oralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) mogu utjecati na apsorpciju ibandronatne kiseline. Stoga bolesnici ne smiju uzimati druge oralne lijekove barem 6 sati prije ibandronatne kiseline i još jedan sat nakon uzimanja ibandronatne kiseline.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da se acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezuju s gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.4.).

Blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonске pumpe

Od više od 1500 bolesnica koje su sudjelovale u ispitivanju BM 16549, u kojem su se uspoređivali mjesečni i dnevni režimi doziranja ibandronatne kiseline, 14% bolesnica je nakon jedne godine uzimalo blokatore histamina (H₂) ili inhibitore protonске pumpe, a 18% nakon dvije godine. Među tim bolesnicama, incidencija štetnih događaja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta u bolesnica liječenih s 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno bila je slična onoj u bolesnica liječenih s 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno.

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi, intravenska primjena ranitidina uzrokovala je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20%, vjerojatno kao rezultat smanjene kiseline želuca. Međutim, s obzirom da je to povećanje u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline, nije potrebna prilagodba doze kada se ibandronatna kiselina primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ostea tablete namijenjene su isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju se primjenjivati u žena reproduktivne dobi.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica.

Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ibandronatna kiselina ne smije se koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko.

Ispitivanja provedena na štakorima u laktacijskom razdoblju pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene.

Ibandronatna kiselina ne smije se koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju ibandronatne kiseline na plodnost u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima oralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila lijeka i prijavljenih nuspojava, za očekivati je da ibandronatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljivane nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti, gastrointestinalna iritacija i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4.).

Najčešće prijavljivane nuspojave su artralgija i simptomi nalik gripi. Ti simptomi tipično su povezani s prvom dozom, općenito su kratkog trajanja, srednjeg ili umjerenog intenziteta i uglavnom prolaze tijekom kontinuiranog liječenja bez potrebe za mjerama ublažavanja (vidjeti odlomak „Bolest slična gripi“).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 prikazana je cjelovita lista poznatih nuspojava. Sigurnost oralne primjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno ispitana je u 1251 bolesnika u četiri placebo kontrolirana klinička ispitivanja, od kojih je većina bolesnika bila prethodno uključena u pivotalno trogodišnje kliničko ispitivanje o prijelomima (MF 4411).

Dvogodišnje ispitivanje provedeno u žena s osteoporozom u postmenopauzi (BM 16549) pokazalo je sličnu sveukupnu sigurnost primjene ibandronatne kiseline 150 mg jednom mjesečno i ibandronatne kiseline 2,5 mg jednom dnevno. Sveukupni udio bolesnika koji su imali nuspojave iznosio je 22,7% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno nakon jedne godine, odnosno 25% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno nakon dvije godine. U većini slučajeva nuspojave nisu dovele do prekida terapije.

Nuspojave su nabrojane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave koje se pojavljuju u žena u postmenopauzi koje primaju 150 mg ibandronatne kiseline jedanput mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno u ispitivanjima faze III BM16549 i MF4411 i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.				
Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		Egzacerbacija astme	Reakcija preosjetljivosti	Anafilaktička reakcija/šok*†
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalcemija†		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica		
Poremećaji oka			Upala oka*†	
Poremećaji probavnog sustava*	Ezofagitis, Gastritis, Gastroezofagealni refluks, Dispepsija, Proljev, Bol u abdomenu, Mučnina	Ezofagitis, uključujući ulceracije ili strikture jednjaka i disfagiju, Povraćanje, Flatulencija	Duodenitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip		Angioedem, Edem lica, Urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, Multiformni eritem†, Bulozni dermatitis†
Poremećaji mišićno-koštanog	Bol u zglobovima, Bol u mišićima, Bol u mišićima i	Bol u leđima	Atipične suptrahanteričke i dijafizealne	Osteonekroza čeljusti *†, Osteonekroza

sustava i vezivnog tkiva	kostima, Grčevi u mišićima, Muskuloskeletalna ukočenost		frakture femura†	vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bolest slična gripi *	Umor		

*za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

†zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne nuspojave

Bolesnici koji su imali gastrointestinalne bolesti u anamnezi, uključujući bolesnike s peptičkim ulkusom u kojih nije bilo nedavnog krvarenja ili hospitalizacije te bolesnike s dispepsijom ili refluksom koji su kontrolirani lijekovima, uključeni su u ispitivanje primjene mjesečne doze. U tih bolesnika nije uočena razlika u incidenciji štetnih događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog trakta primjenom 150 mg jedanput mjesečno u usporedbi s primjenom 2,5 mg jedanput dnevno.

Bolest slična gripi

Bolest slična gripi uključuje događaje prijavljene kao reakcija akutne faze ili simptome koji uključuju bol u mišićima, bol u zglobovima, vrućicu, zimicu, umor, mučninu, gubitak teka ili bol u kostima.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4.). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa i skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima ovi simptomi nisu prestali sve dok nije prestala primjena ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom primjenjivanom intravenski.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučaju predoziranja ibandronatnom kiselinom. Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, predoziranje oralnim putem može rezultirati nuspojavama gornjeg dijela probavnog trakta (kao što je iritacija želuca, dispepsija, ezofagitis, gastritis ili vrijed) ili hipokalcemijom.

Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se ibandronatna kiselina vezala, a nuspojave treba liječiti simptomatski. Zbog opasnosti od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a

bolesnik mora cijelo vrijeme ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju; bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06.

Mehanizam djelovanja

Ibandronatna kiselina je visoko potentan bisfosfonat iz skupine bisfosfonata koji sadrže dušik, koji selektivno djeluje na koštano tkivo i ciljano inhibira aktivnost osteoklasta, bez izravnog učinka na formiranje kosti. Ibandronatna kiselina ne interferira s aktivacijom osteoklasta. Ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i do smanjene incidencije prijeloma, smanjujući povećanu koštanu pregradnju na predmenopauzalne vrijednosti u žena u postmenopauzi.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamička aktivnost ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadnih funkcija, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzo rastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećane normalne mase kosti u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko potentan inhibitor aktivnosti osteoklasta. U rastućih štakora, nije bilo dokaza o oštećenoj mineralizaciji, čak i pri dozama 5 000 puta većima od doze potrebne za liječenje osteoporoze.

Dnevna i intermitentna (s produljenim intervalima bez doziranja) dugotrajna primjena na štakorima, psima i majmunima povezana je s formiranjem novih kosti normalne kvalitete te s održanom ili pojačanom mehaničkom čvrstoćom, čak i pri dozama unutar toksičnog raspona. U ljudi, djelotvornost dnevne i intermitentne primjene s intervalom od 9 do 10 tjedana bez doziranja ibandronatne kiseline potvrđena je u kliničkom ispitivanju (MF 4411) u kojem je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprječavanju prijeloma.

U životinjskih modela, ibandronatna kiselina uzrokuje biokemijske promjene povezane s inhibicijom resorpcije kosti ovisnu o dozi, uključujući supresiju biokemijskih pokazatelja razgradnje kolagena kosti (kao što su deoksimiridinolin i poprečno vezani N-telo-peptidi kolagena tipa I (NTX)) u urinu.

U fazi I ispitivanja bioekvivalencije provedenog u 72 žene u postmenopauzi koje su primale 150 mg oralno svakih 28 dana do ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX nakon prve doze uočena je već 24 sata nakon primanja doze (medijan inhibicije 28%), dok je medijan maksimalne inhibicije (69%) uočen 6 dana kasnije. Nakon treće i četvrte doze medijan maksimalne inhibicije šestog dana nakon doze iznosio je 74%, sa smanjenjem medijana inhibicije na 56% 28-og dana nakon primanja četvrte doze. Bez daljnjeg doziranja, dolazi do gubitka supresije biokemijskih pokazatelja razgradnje kosti.

Klinička djelotvornost

Neovisni čimbenici rizika, na primjer, niska mineralna gustoća kostiju, dob, raniji prijelomi, obiteljska anamneza prijeloma, brza koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase moraju se uzeti u obzir kako bi se identificirale žene s povećanim rizikom od osteoporoznih prijeloma.

Doziranje od 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno

Mineralna gustoća kostiju (BMD - Bone mineral density)

150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno pokazalo se barem jednako učinkovitim kao 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno u povećanju BMD-a u 2-godišnjem dvostruko slijepom multicentričnom ispitivanju (BM 16549) u žena u postmenopauzi s osteoporozom (početna T-

vrijednost BMD lumbalne kralježnice manja od -2,5 SD). To je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dvije godine (tablica 2).

Tablica 2. Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice, cijeloga kuka, vrata bedrene kosti i trohantera nakon jedne godine (primarna analiza) i dvije godine liječenja (populacija po protokolu) u ispitivanju BM 16549

	Podaci iz ispitivanja BM 16549 nakon jedne godine		Podaci iz ispitivanja BM 16549 nakon dvije godine	
Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti % [95% CI]	2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno (N=318)	150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno (N=320)	2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno (N=294)	150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno (N=291)
BMD lumbalne kralježnice (L2-L4)	3,9 (3,4; 4,3)	4,9 (4,4; 5,3)	5,0 (4,4; 5,5)	6,6 (6,0; 7,1)
BMD cijelog kuka	2,0 (1,7; 2,3)	3,1 (2,8; 3,4)	2,5(2,1; 2,9)	4,2 (3,8; 4,5)
BMD vrata bedrene kosti	1,7 (1,3; 2,1)	2,2 (1,9; 2,6)	1,9 (1,4; 2,4)	3,1 (2,7; 3,6)
BMD trohantera	3,2 (2,8; 3,7)	4,6 (4,2; 5,1)	4,0 (3,5; 4,5)	6,2 (5,7; 6,7)

Nadalje, u prospektivno planiranoj analizi dokazano je da je 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno bolje od 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno za povećanje BMD-a lumbalne kralježnice, nakon jedne godine, $p=0,002$ i nakon dvije godine, $p<0,001$.

Nakon jedne godine (primarna analiza) u 91,3% ($p=0,005$) bolesnika koji su uzimali 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno, BMD lumbalne kralježnice povećan je iznad ili jednako početnoj vrijednosti (bolesnici koji su odgovarali na terapiju za BMD), u usporedbi s 84,0% bolesnika koji su uzimali 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno. Nakon dvije godine odgovorilo je 93,5% ($p=0,004$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno 86,4% onih koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Što se tiče vrijednosti BMD kuka, nakon jedne godine je u 90,0% ($p<0,001$) bolesnika koji su uzimali 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno i u 76,7% bolesnika koji su uzimali 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno, došlo do povećanja BMD cijelog kuka više ili jednako početnoj vrijednosti. Nakon dvije godine u 93,4% ($p<0,001$) bolesnika koji su uzimali 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno i u 78,4% bolesnika koji su uzimali 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno došlo do povećanja BMD cijelog kuka više ili jednako početnoj vrijednosti.

Prema strožem kriteriju koji uzima u obzir BMD i lumbalne kralježnice i cijelog kuka, nakon jedne godine odgovorilo je 83,9% ($p<0,001$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno 65,7% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine, taj je kriterij zadovoljilo 87,1% ($p<0,001$) bolesnika u skupini 150 mg jedanput mjesečno odnosno 70,5% bolesnika u skupini 2,5 mg jedanput dnevno.

Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razina serumskog CTX primijećena su pri mjerenjima u svim vremenskim razdobljima tj. nakon 3, 6, 12 i 24 mjeseca. Nakon jedne godine (primarna analiza)

medijan relativne vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti iznosio je -76% za 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno, odnosno -67% za 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno. Nakon dvije godine medijan relativne vrijednosti promjene iznosio je -68% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno odnosno -62% za ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Nakon jedne godine odgovorilo je 83,5% ($p=0,006$) bolesnika koji su uzimali 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno, odnosno 73,9% bolesnika koji su uzimali 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno (definirano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početne vrijednosti). Nakon dvije godine odgovorilo je 78,7% ($p=0,002$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno 65,6% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Na temelju rezultata ispitivanja BM 16549 očekuje se da će doza od 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno biti barem jednako učinkovita u sprječavanju prijeloma kao doza od 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno.

Doziranje od 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno

Statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidencije novih prijeloma kralježaka, utvrđenih rendgenskih, morfometrički i klinički, dokazano je u inicijalnom, trogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF4411), (tablica 3).

U tom ispitivanju ibandronatna kiselina ispitivana je u oralnoj dozi od 2,5 mg jednom dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni režim doziranja. Ibandronatna kiselina se uzimala 60 minuta prije prvog jutarnjeg obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze).

U ispitivanju su sudjelovale žene u dobi od 55-80 godina koje su bile u postmenopauzi najmanje 5 godina, i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio 2-5 SD manje od predmenopauzalne srednje vrijednosti (T-vrijednost) na barem jednom kralješku (L1-L4) a koje su imale od jednog do četiri postojeća prijeloma kralježaka. Sve su bolesnice primale 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno. Djelotvornost je procjenjivana u 2928 bolesnika. Doza od 2,5 mg ibandronatne kiseline, primijenjena dnevno, pokazala je statistički značajnu i medicinski važnu redukciju incidencije novih prijeloma kralježaka. Taj režim doziranja smanjio je nastanak novih rendgenski vidljivih prijeloma kralježaka za 62% ($p=0,0001$) tijekom 3 godine trajanja ispitivanja. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61% nakon 2 godine ($p=0,0006$). Nije otkrivena nikakva statistički značajna razlika nakon 1 godine liječenja ($p=0,056$). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromijenjen tijekom trajanja ispitivanja. Nije bilo indikacija o slabljenju tog učinka tijekom vremena.

Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka također je značajno smanjena i to za 49% ($p=0,011$). Značajan učinak na prijelome kralježaka odrazio se i u statistički značajnoj redukciji gubitka visine u usporedbi s placebom ($p<0,0001$).

Tablica 3. Rezultati 3-godišnjeg ispitivanja prijeloma iz ispitivanja MF 4411(% , 95% CI)		
	Placebo (N=974)	2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno (N=977)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		62% (40,9; 75,1)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika od kliničkog prijeloma kralježaka		49% (14,03; 69,49)

Incidencija kliničkog prijeloma kralježaka	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61;3,89)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,69% (-1,0;-0,4)	3,36% (3,0;3,7)

Učinak liječenja ibandronatom kiselinom dodatno je procijenjen u analizi subpopulacije bolesnika čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5. Redukcija rizika prijeloma kralježaka odgovarala je redukciji zamijećenoj u ukupnoj populaciji.

Tablica 4. Rezultati 3-godišnjeg ispitivanja prijeloma iz ispitivanja MF 4411(%, 95% CI) za bolesnike čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5		
	Placebo (N=587)	2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno (N=575)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		59% (34,5; 74,3)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika od kliničkog prijeloma kralježaka		50% (9,49; 71,91)
Incidencija kliničkog prijeloma kralježaka	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji bolesnika u ispitivanju MF4411 nije uočeno smanjenje nevertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronatne kiseline učinkovita u visoko rizičnoj subpopulaciji (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0) gdje je uočena redukcija rizika od nevertebralnih prijeloma za 69%.

Liječenje s 2,5 mg dnevno dovelo je do progresivnih povećanja BMD-a kralježaka i ostalih dijelova kostura.

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD-a lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom od 5,3% i 6,5% u usporedbi s početnom vrijednosti. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnom vrijednosti iznosila su 2,8% za vrat femura, 3,4% za cijeli kuk i 5,5% za trohanter.

Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje (kao što su CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja na predmenopauzalne razine te su dosegli najviše sniženje tijekom 3-6 mjeseci.

Klinički značajna redukcija biokemijskih pokazatelja resorpcije kosti od 50% primijećena je već mjesec dana nakon početka liječenja s 2,5 mg ibandronatne kiseline.

Nakon prekida liječenja, došlo je do vraćanja na patološke vrijednosti povećane resorpcije kosti koje su postojale prije liječenja, koje su povezane s postmenopauzalnom osteoporozom.

Histološka analiza biopsije kosti nakon dvije i tri godine liječenja žena u postmenopauzi pokazala je da su kosti normalne kvalitete i bez znakova poremećaja mineralizacije.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2. i dio 5.2.)

Ibandronatna kiselina nije ispitivana na pedijatrijskoj populaciji, stoga nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj skupini bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primarni farmakološki učinci ibandronatne kiseline na kosti nisu izravno povezani sa stvarnim koncentracijama u plazmi, što su pokazala razna ispitivanja u životinja i ljudi.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu probavnog trakta je vrlo brza, dok se koncentracija u plazmi povećava proporcionalno dozi, sve do oralno uzetih 50 mg, a pri većim dozama zamijećeno je povećanje veće od onog proporcionalnog dozi. Maksimalno zabilježene koncentracije u plazmi postignute su u vremenu od 0,5-2 sata (medijan vremena 1 sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost iznosila je oko 0,6%. Stopa apsorpcije je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s običnom vodom).

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 90% ako se lijek primjenjuje uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživosti opaženom u ispitanika koji su ga primijenili natašte. Ako se ibandronatna kiselina uzme 60 minuta prije prvog jutarnjeg obroka, nema značajnog smanjenja bioraspoloživosti. Bioraspoloživost i povećanje BMD-a smanjuju se ako se hrana ili piće uzmu prije nego prođe 60 minuta od primjene ibandronatne kiseline.

Distribucija

Nakon početnog sistemskog izlaganja, ibandronatna kiselina se vrlo brzo veže uz kost ili se izlučuje u urin. U ljudi, prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dopijeva do kostiju iznosi oko 40-50% cirkulirajuće doze. Vežanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 85-87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka) i stoga je malo vjerojatna interakcija lijeka s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Apsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije putem koštane apsorpcije (što se procjenjuje na 40-50% u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega. Neapsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se nepromijenjen putem stolice.

Raspon prividnog poluvijeka je širok, a prividni terminalni poluvijek u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti uvelike ovise o trajanju ispitivanja, korištenoj dozi i osjetljivosti metode, stvarni terminalni poluvijek vjerojatno je znatno dulji, slično drugim bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske odnosno oralne primjene.

Ukupni je klirens ibandronatne kiseline nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 do 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) doprinosi s 50-60% ukupnom klirensu i vezan je uz klirens kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava nakupljanje u kostima.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele niti bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri te ne inducira sustav citokroma P450 u jetri štakora.

Farmakokinetika posebnih skupina

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetika ibandronatne kiseline slični su u žena i muškaraca.

Rasa

Nema dokaza klinički značajnih međuetničkih razlika između Azijata i bijelaca prilikom izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens ibandronatne kiseline u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina.

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min), kao što je pokazano u ispitivanju BM 16549 u kojem je većina bolesnika imala blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega.

Bolesnici s teškim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) koji su oralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan imali su dvostruko do trostruko više koncentracije u plazmi od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupni bubrežni i nebubrežni klirens smanjili su se za 67%, 77% odnosno 50%. Unatoč tome, nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva ibandronatna kiselina se ne preporuča bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline nisu određivana u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega koji nisu na hemodijalizi. Nisu poznata farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline u ovih bolesnika te se ibandronatna kiselina ne smije koristiti u tih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Jetra nema važnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline, jer se ibandronatna kiselina ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i unosom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2.)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni čimbenik za bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini čimbenik koji treba uzeti u obzir (vidjeti dio vezan uz oštećenje funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2. i dio 5.1.)

Ne postoje podaci o primjeni ibandronatne kiseline u ovim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični učinci, na primjer znakovi oštećenja bubrega, zamijećeni su u pasa samo pri izlaganju dozama koje se smatraju znatno višima od maksimalno dopuštenih kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Mutagenost/Karcinogenost

Nisu zamijećeni znakovi moguće karcinogenosti. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza genetske aktivnosti ibandronatne kiseline.

Reproduktivna toksičnost

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka ibandronatne kiseline primijenjene oralno u štakora i kunića niti je bilo nuspojava vezanih uz razvoj u F1 potomstva štakora pri izloženosti dozi dobivenoj ekstrapolacijom barem 35 puta većoj od maksimalno dopuštene izloženosti u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima oralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećane preimplantacijske gubitke pri razinama doza od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenskim putem, ibandronatna kiselina je smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključivale su smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija) i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- povidon
- celuloza, mikrokristalična
- kukuruzni škrob, prethodno geliran
- kros-povidon, vrst A
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- glicerol.

Film ovojnica:

- Opadry OY-LS-28908 (titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, hipromeloza, makrogol)
- etanol.

6.2. Inkompatibilnosti

Nema podataka.

6.3. Rok valjanosti

4 godine u PVC/PVDC//Al blisteru.

5 godina u PA/Al/PVC//Al blisteru.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 filmom obložena tableta u PA/Al/PVC//Al ili PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-300307929

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. listopada 2014

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. studenog 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. studenog 2023.