

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronat Sandoz 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog ibandronat hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, bikonveksna tableta, 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, dok djelotvornost na smanjenje 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.

Ibandronat Sandoz 150 mg treba uzeti ujutro nakon noćnog gladovanja (najmanje 6 sati) i 1 sat prije uzimanja prvog dnevnog obroka ili pića (osim obične vode) na početku dana (vidjeti dio 4.5), te drugih oralnih lijekova ili nadomjesnih preparata (uključujući kalcij).

Ako se preskoči jedna doza, bolesnici trebaju uzeti jednu tabletu Ibandronat Sandoz 150 mg ujutro nakon što se toga prisjete, osim ako bi prema rasporedu sljedeću dozu trebali 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 sedam dana, bolesnici bi trebali pričekati do te doze i zatim nastaviti uzimati jednu tabletu mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ne smiju se uzeti dvije tablete u istom tjednu.

Bolesnici trebaju uzimati dodatne količine kalcija i/ili vitamina D ako je njihov unos prehranom nedovoljan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Optimalno trajanje terapije osteoporoze bisfosfonatima nije ustanovljeno. Potreba za nastavkom terapije treba se periodično preispitati vodeći računa o korisnim učincima i potencijalnim rizicima lijeka Ibandronat Sandoz za svakog pojedinog bolesnika, pogotovo nakon 5 ili više godina primjene.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Zbog ograničenog kliničkog iskustava, ne preporučuje se primjena ibandronatne kiseline u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Prilagodba doze nije potrebna 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

Ibandronatna kiselina nije značajno primjenjivana u djece mlađe od 18 godina pa nije ispitivana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2.).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

- Tablete treba progutati cijele uz čašu vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju. Ne smije se koristiti voda s visokom koncentracijom kalcija. U slučaju zabrinutosti zbog potencijalno visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda) preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.
- Bolesnik ne smije leći najmanje 1 sat nakon uzimanja Ibandronat Sandoz 150 mg.
- Voda je jedino piće s kojim se Ibandronat Sandoz 150 mg smije uzimati.
- Bolesnici ne smiju žvakati ili sisati tablete zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipokalcijemija
- nepravilnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju jednjaka, kao što su strikture ili ahalazija
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja tijekom najmanje 60 minuta

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Prije početka liječenja lijekom Ibandronat Sandoz 150 mg treba korigirati postojeću hipokalcijemiju. Ostali poremećaji koštanog i mineralnog metabolizma trebaju se također učinkovito liječiti. U svih je bolesnika važan odgovarajući unos kalcija i vitamina D.

Gastrointestinalni poremećaji

Peroralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Zbog moguće pojave ovih učinaka iritacije i mogućnosti pogoršanja osnovne bolesti, potreban je oprez kada se Ibandronat Sandoz 150 mg propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

Nuspojave kao što su ezofagitis, ezofagealni ulkusi i ezofagealne erozije, koje su u nekim slučajevima bile ozbiljne i zahtijevale bolničko liječenje, rijetko s krvarenjem ili posljedičnom ezofagealnom strikturom ili perforacijom zabilježene su u bolesnika koji su se liječili oralnim bisfosfonatima.

Rizik od teških štetnih događaja na jednaku čini se veći u bolesnika koji se ne pridržavaju uputa o doziranju i/ili koji nastavljaju peroralno primjenjivati bisfosfonate nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju jednjaka. Bolesnici trebaju biti posebno pažljivi i pridržavati se uputa za doziranje (vidjeti dio 4.2).

Liječnici trebaju pomno pratiti pojavu bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuje na moguću ezofagealnu reakciju, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati Ibandronat Sandoz 150 mg, te da potraže medicinsku pomoć ako se pojave disfagija, odinofagija, retrosternalna bol i žgaravica ili dođe do njezinog pogoršanja.

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

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

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali ibandronatnu kiselinu 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 preporučuje se prije liječenja ibandronatnom kiselinom 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 Ibandronat Sandoz 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 Ibandronat Sandoz.

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 privremen prekid liječenja lijekom Ibandronat Sandoz 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.

Atipične frakture femura

Atipične subtrohanteričke dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, primarno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ove poprečne i kratke kose frakture mogu se javiti bilo gdje duž femura, odmah ispod malog trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog grebena. Te se frakture javljaju nakon minimalne traume ili bez traume te pojedini bolesnici osjete bol u natkoljenici ili u preponi što je često povezano s nalazom stres fraktura na snimkama, tjednima, pa i mjesecima prije kliničke slike potpune frakture femura. Frakture su često bilateralne; zbog toga u bolesnika liječenih bisfosfonatima koji su zadobili frakturu dijafize femura treba pregledati i femur na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo cijeljenje tih fraktura. U bolesnika u kojih se sumnja na atipičnu frakturu femura treba razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima prema procjeni stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnicima treba savjetovati da prijave svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponi te svakog bolesnika koji osjeti takve simptome treba pregledati ne bi li se otkrila nepotpuna fraktura femura (vidjeti dio 4.8).

Atipični prijelomi ostalih dugih kostiju

Atipični prijelomi drugih dugih kostiju, kao što su ulna i tibija, također su prijavljeni u bolesnika koji su primali dugotrajno liječenje. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se prijelomi javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, a neki pacijenti osjećaju prodromalnu bol prije nego što im se pojavi potpuni prijelom. U slučajevima prijeloma ulne, to može biti povezano s ponavljanim opterećenjem stresom povezanim s dugotrajnom uporabom pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog kliničkog iskustva, primjena ibandronatne kiseline se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min (vidjeti dio 5.2.).

Nepodnošljivost laktoze

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.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije lijek-hrana

Bioraspoloživost peroralno primijenjene 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 u životinja. Bolesnici bi stoga ibandronatnu kiselinu trebali uzimati nakon noćnog gladovanja (najmanje 6 sati) i trebali bi nastaviti gladovanje još 1 sat nakon uzimanja ibandronatne kiseline (vidjeti dio 4.2.)

Interakcije s drugim lijekovima

Ne očekuju se metaboličke interakcije s lijekovima, budući da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne humane jetrene izoenzime citokroma P450 i u štakora ne inducira jetreni citokrom P450 sustav (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i nije podložna nikakvom obliku biotransformacije.

Suplementi kalcija, antacidi i neki peroralni 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. Bolesnici stoga ne bi smjeli uzimati druge peroralne lijekove barem 6 sati prije niti 1 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 1500 bolesnica, uključenih u ispitivanje BM 16549 usporedbe mjesečnog s dnevnim doziranjem ibandronatne kiseline, 14 % i 18 % bolesnica koristilo je histaminske (H₂) blokatore ili inhibitore protonске pumpe nakon jedne odnosno dvije godine. Incidencija nuspojave u gornjem dijelu probavnog sustava u bolesnica koje su primale 150 mg ibandronatne kiseline jedanput mjesečno bila je slična kao u bolesnica koje su primale 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno.

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi, intravenska primjena ranitidina uzrokovala je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20 %, vjerojatno kao posljedica smanjene kiselosti želuca. Međutim, budući da je ovo povećanje u granicama normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline, prilagodba doze nije potrebna kada se Ibandronat Sandoz 150 mg primjenjuje s antagonistima H₂ receptora ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ibandronat Sandoz 150 mg je namijenjen isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju ga uzimati žene reproduktivne dobi. Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja u štakora pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ibandronat Sandoz 150 mg se ne smije uzimati u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena u štakora u laktaciji pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene.

Ibandronat Sandoz 150 mg se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o učincima ibandronatne kiseline na ljude. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne 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

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Ibandronat Sandoz 150 mg ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Najčešće prijavljivane nuspojave su artralgija i simptomi slični 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 prikazan je popis svih poznatih nuspojava. Sigurnost peroralne primjene ibandronatne kiseline u dozi od 2,5 mg jedanput dnevno ispitana je u četiri placebo-kontrolirana klinička ispitivanja na 1251 bolesniku, od kojih je većina bila prethodno uključena u pivotalno (središnje) 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 u dozi od 150 mg, jedanput mjesečno i ibandronatne kiseline u dozi od 2,5 mg jednom dnevno. Sveukupni udio bolesnika koji su imali nuspojave, iznosio je 22,7 % odnosno 25,0 % kod primjene ibandronatne kiseline u dozi od 150 mg, jedanput mjesečno nakon jedne odnosno dvije godine. U većini slučajeva nisu dovele do prekida terapije.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), 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 ibandronatnu kiselinu u dozi od 150 mg, jedanput mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno, u ispitivanjima faze III BM 16549 i MF 4411 i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
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†,	

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima, muskuloskeletalna ukočenost	bol u leđima	atipične suprotrohanteričke i dijafizealne frakture femura †	osteonekroza čeljusti *†, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata) †	Atipični prijelomi drugih dugih kostiju osim femura
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bolest slična gripi *	umor			

*za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

† zabilježeno nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne nuspojave

Bolesnici koji su imali gastrointestinalne bolesti u anamnezi, uključujući bolesnike s peptičkim ulkusom u kojih nije došlo do nedavnog krvarenja ili hospitalizacije, te bolesnike s dispepsijom ili refluksom koji je kontroliran lijekovima, uključeni su u ispitivanje primjene mjesečne doze. U tih bolesnika nije uočena razlika u incidenciji nuspojava vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog trakta nakon primjene ibandronatne kiseline u dozi od 150 mg, jedanput mjesečno u usporedbi s primjenom doze od 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.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako je patofiziologija nesigurna, dokazi iz epidemioloških studija upućuju na povećan rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma femura kod dugotrajne terapije bisfosfonatima za postmenopauzalnu osteoporozu, osobito nakon tri do pet godina korištenja. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma dugih kostiju (bisfosfonat nuspojave) ostaje vrlo nizak.

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 intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

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

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja s ibandronatnom kiselinom.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, predoziranje peroralnim putem može rezultirati nuspojavama gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (primjerice iritacijom želuca, dispepsijom, ezofagitisom, gastritisom ili ulkusom) ili hipokalcijemijom. 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

Farmakoterapijska 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 specifično inhibira aktivnost osteoklasta bez izravnog učinka na stvaranje kosti. Ne interferira s aktivacijom osteoklasta. U žena u postmenopauzi, ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma smanjujući povećanu pregradnju kostiju na premenopauzalne vrijednosti.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzorastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko učinkovit inhibitor aktivnosti osteoklasta. Za štakore u rastu, ne postoje dokazi o oštećenoj mineralizaciji, čak i pri dozama 5000 puta većima od doze potrebne za liječenje osteoporozе.

Dnevna kao i intermitentna (uz produljene intervale bez doze) dugotrajna primjena u štakora, pasa i majmuna povezana je sa stvaranjem nove kosti normalne kvalitete i zadržanom ili povećanom mehaničkom čvrstoćom, čak i pri dozama unutar toksičnog raspona. U ljudi je djelotvornost dnevne i intermitentne primjene s intervalom od 9 do 10 tjedana bez primanja doze ibandronatne kiseline, potvrđena kliničkim ispitivanjem (MF 4411), u kojemu je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprečavanju prijeloma.

Ibandronatna kiselina u životinjskim modelima uzrokuje biokemijske promjene povezane s inhibicijom resorpcije kosti ovisnom o dozi, uključujući supresiju biokemijskih markera razgradnje koštanog kolagena (kao što su deoksipiridinolin i križno vezani N- telopeptidi kolagena tipa I (NTX)) u urinu.

U ispitivanju bioekvivalencije (faza I) provedenog u 72 žene u postmenopauzi koje su primale 150 mg peroralno 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 najviše inhibicije (69%) uočen 6 dana kasnije. Nakon treće i četvrte doze medijan najviše inhibicije šestog dana nakon primanja doze iznosio je 74 %, sa smanjenjem medijana inhibicije na 56 %, 28. dana

nakon primanja četvrte doze. Bez daljnjeg doziranja dolazi do gubitka supresije biokemijskih markera razgradnje kosti.

Klinička djelotvornost

Neovisni faktori rizika, kao što su niska mineralna gustoća kosti, dob, prethodni prijelomi, prijelomi u obitelji, brza koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase, moraju se uzeti u obzir prilikom prepoznavanja žena s povećanim rizikom od prijeloma uzrokovanih osteoporozom.

Ibandronatna kiselina 150 mg, jedanput mjesečno

Mineralna gustoća kosti (BMD – engl. *bone mineral density*)

Dvogodišnje, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje (BM 16549) u žena u postmenopauzi s osteoporozom (početna T vrijednost BMD lumbalne kralježnice manja od -2,5 SD) pokazala je da je ibandronatna kiselina 150 mg, jedanput mjesečno, barem jednako djelotvorna u povećanju BMD kao ibandronatna kiselina 2,5 mg, jedanput dnevno. To je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dvije godine (Tablica 2).

Tablica 2 – Srednja relativna vrijednost promjene početne vrijednosti BMD lumbalne kralježnice, cijelog 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	
	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=318)	Ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno (n=320)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=294)	Ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno (n=291)
Srednja relativna vrijednost promjena od početne vrijednosti % [95 % CI]				
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, ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno dokazano je učinkovitija nego ibandronatna kiselina 2,5 mg, jedanput dnevno u povećavanju BMD lumbalne kralježnice u prospektivno planiranoj analizi 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 primali 150 mg ibandronatne kiseline, jedanput mjesečno, došlo je do povećanja BMD lumbalne kralježnice više ili jednako početnoj vrijednosti (BMD responderi) u usporedbi s 84 % bolesnika koji su primali 2,5 mg ibandronatne kiseline, jedanput dnevno. Nakon dvije godine, na liječenje je reagiralo 93,5 % ($p=0,004$) bolesnika koji su primali 150 mg ibandronatne kiseline, jedanput mjesečno, odnosno 86,4 % onih koji su primali 2,5 mg ibandronatne kiseline, jedanput dnevno.

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

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

Biokemijski markeri 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, jedanput mjesečno, odnosno - 67 % za 2,5 mg ibandronatne kiseline, jedanput dnevno. Nakon dvije godine, medijan relativne promjene iznosio je -68 % za 150 mg ibandronatne kiseline, jedanput mjesečno, odnosno -62 % za 2,5 mg ibandronatne kiseline, jedanput dnevno.

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

Na temelju rezultata studije BM 16549 očekuje se da će ibandronatna kiselina u dozi od 150 mg, jedanput mjesečno, biti barem jednako djelotvorna u sprječavanju prijeloma kao ibandronatna kiselina u dozi od 2,5 mg, jedanput dnevno.

Ibandronatna kiselina 2,5 mg, jedanput dnevno

U inicijalnom trogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) dokazano je da postoji statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidencije novih prijeloma kralježaka utvrđenih rendgenski, morfometrički i klinički (Tablica 3). U ovom ispitivanju ibandronatna kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg, jedanput dnevno i u intremitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni način primjene. Ibandronatna kiselina se uzimala 60 minuta prije prvog obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su bile uključene žene od 55 do 80 godina, koje su bile u postmenopauzi najmanje pet godina i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio od 2 do 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 bolesnica. Ibandronatna kiselina 2,5 mg primijenjena dnevno pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidencije novih prijeloma kralježaka. Takvo je liječenje smanjilo pojavu novih rendgenski vidljivih prijeloma kralježaka za 62 % ($p = 0,0001$) u razdoblju od tri godine, koliko je trajalo ispitivanje. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61 % nakon dvije godine ($p = 0,0006$). Nije utvrđena statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja ($p = 0,056$). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromijenjen za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog učinka tijekom vremena.

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

Tablica 3 – Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz studije MF 4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (n=974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg, dnevno (n = 977)
--	-----------------	--

Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		62 % (40,9; 75,1)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđenih morfometrički	9,56 % (7,5 ;11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		49 % (14,03; 69,49)
Incidencija kliničkih 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 tri 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 tri godine	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinak liječenja ibandronatnom kiselinom dodatno je procijenjen analizom podskupine bolesnika čija je početna T vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5. Smanjenje rizika prijeloma kralježaka odgovaralo je smanjenju zamijećenom u ukupnoj populaciji (Tablica 4).

Tablica 4 – Rezultati trogodišnjeg 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)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg, dnevno (n = 575)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		59% (34,5; 74,3)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđenih morfometrički	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		50 % (9,49; 71,91)
Incidencija kliničkih 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 tri 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 tri godine	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji bolesnika u ispitivanju MF 4411 nije uočeno smanjenje broja nevertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronata djelotvorna u visokorizičnoj podskupini (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0), gdje je primijećeno smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma za 69 %.

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

Nakon tri godine, povećanje BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom iznosilo je 5,3 %, odnosno 6,5 % prema početnim vrijednostima. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnim vrijednostima iznosila su 2,8 % za vrat bedrene kosti, 3,4 % za cijeli kuk i 5,5 % za trohanter.

Biokemijski markeri koštane pregradnje (kao što je CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja do predmenopauzalnih razina te su dosegli najviše sniženje tijekom 3 do 6 mjeseci.

Klinički značajno smanjenje biokemijskih markera koštane resorpcije od 50 % primijećeno je već mjesec dana nakon početka liječenja ibandronatnom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

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

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

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 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 kost nisu izravno povezani sa stvarnim koncentracijama u plazmi, kao što su to pokazala različita ispitivanja u životinja i u ljudi.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, ibandronatna kiselina se brzo apsorbira u gornjem dijelu probavnog trakta, dok se koncentracija u plazmi povećava proporcionalno dozi sve do 50 mg peroralnog unosa, a pri većim dozama zamijećeno je povećanje veće od onog proporcionalnog dozi. Maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi postignute su unutar 0,5 do 2 sata (medijan 1 sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost bila je oko 0,6 %. Stopa apsorpcije je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s vodom). Bioraspoloživost je smanjena za otprilike 90 % kada se ibandronatna kiselina uzimala uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživom opaženom u ispitanika koji su je primijenili natašte. Ako se ibandronatna kiselina uzima 60 minuta prije prvog obroka u danu, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti. Bioraspoloživost i povećanje BMD smanjuju se ako se hrana ili piće uzimaju prije nego prođe 60 minuta od primjene ibandronatne kiseline.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronatna kiselina se vrlo brzo veže uz kost ili se izlučuje u mokraću. U ljudi, prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l dok se količina doze koja dopijeva do kosti procjenjuje na 40 – 50 % cirkulirajuće doze. Vežanje na proteine plazme iznosi otprilike 85 – 87 % (određeno *in vitro* u terapijskim koncentracijama lijeka) i zato je mala vjerojatnost interakcije 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 pohranom u kostima (procijenjeno na 40 – 50 % u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega. Neapsorbirani udio ibandronatne kiseline eliminira se nepromijenjen stolicom.

Raspon prividnog poluvijeka je širok, a prividni terminalni poluvijek u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti u velikoj mjeri ovise o trajanju ispitivanja, primijenjenoj dozi te osjetljivosti metode, stvarni terminalni poluvijek vjerojatno je znatno dulji, slično drugim

bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10 % vršnih vrijednosti u vremenu od 3 do 8 sati nakon intravenske odnosno peroralne primjene.

Ukupni klirens ibandronatne kiseline je nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 – 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) doprinosi s 50 – 60 % ukupnom klirensu i povezan je s klirensom 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 ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika posebnih skupina

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline slični su u muškaraca i žena.

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i pripadnika bijele rase 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.

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, (kada je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min), kao što pokazuje studija BM 16549, u kojoj je većina bolesnika imala blago do umjereni oštećenje funkcije bubrega.

Ispitanici s teškim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji su svakodnevno u razdoblju od 21 dan peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline, koncentracije u plazmi bile su 2 do 3 puta više nego u ispitanika s urednom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio je 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg u bolesnika sa 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. Ibandronatna kiselina se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog ograničenih kliničkih iskustava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.). Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline nisu određivana u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega koji nisu na hemodijalizi. Budući da u ovih bolesnika nisu poznata farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline, ona se u ovom slučaju ne bi smjela primjenjivati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Jetra nema značajnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline koja se ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i pohranjuje u kostima. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

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

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični učinci, npr. znakovi oštećenja bubrega primijećeni su u pasa, samo kod izloženosti dozama koje se smatraju znatno višima od maksimalne izloženosti kod ljudi, što upućuje 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 toksičnosti za plod ili teratogenog učinka peroralno primijenjene ibandronatne kiseline u štakora i zečeva, 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 peroralne 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/dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg/dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg/dan.

Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora, jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključuju smanjeni broj implantacijskih mjesta, poremećaje prirodnog poroda (distocija) i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

povidon K 27-32
celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob, prethodno geliran
krospovidon, vrst A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
gliceroldibehenat

Ovojnica tablete:

boja Opadry OY-LS-28908 (bijela II), koja sadrži:
hipromelozu
laktozu hidrat
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ibandronat Sandoz 150 mg filmom obložene tablete dostupne su u PA/Al/PVC-Al blisterima (Al-Al blisteri) koji sadrže 1, 3 ili 6 tableta.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-758910209

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.07.2012./24.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. siječnja 2025.