

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

IDIKA

150 mg

film tableta

ibandronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

150 mg ibandronske kiseline u obliku natrijum-ibandronat, monohidrata.

Pomoćna supstanca poznatog dejstva:

Jedna film tableta sadrži 162,77 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne, bijele ili skoro bijele tablete film tablete, sa utisnutim „I9BE“ na jednoj strani i „150“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Potvrđen je efekat smanjenja rizika od preloma kičmenih pršljenova, dok efikasnost kod preloma vrata femura nije utvrđena.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna film tableta od 150 mg jednom mjesečno. Tabletu bi, prema preporukama, trebalo uzimati istog datuma svakog mjeseca.

Lijek Idika treba da se uzima ujutru, na prazan stomak (najmanje 6 sati od posljednjeg obroka) i jedan sat prije prvog uzimanja hrane ili tečnosti (osim obične vode) tog dana (*vidjeti odjeljak 4.5*), ili bilo kog drugog peroralnog lijeka ili dodatka ishrani (uključujući i kalcijum).

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

Ako je naredna planirana doza unutar 7 dana, pacijentkinja treba da sačeka dok ne dođe vrijeme za narednu dozu, a onda da nastavi sa uzimanjem jedne tablete mjesečno, prema prvobitno propisanom režimu.

Ne smiju se uzimati dvije tablete u istoj nedjelji.

Pacijentkinje treba da uzimaju dodatak kalcijuma i/ili vitamina D, ako ih hranom ne unose dovoljno (*vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5*).

Nije utvrđena optimalna dužina trajanja terapije bifosfonatima u liječenju osteoporoze. Potrebu za nastavkom terapije treba periodično preispitivati, imajući u vidu koristi i potencijalne rizike primjene lijeka Idika kod svake pacijentkinje ponaosob, a naročito poslije 5 ili više godina primjene.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Idika se ne preporučuje kod pacijentkinja sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min, zbog nedovoljnog kliničkog iskustva (*vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2*).

Podešavanje doze nije neophodno kod pacijentkinja sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, kada je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Nije potrebno podešavanje doze (*vidjeti odjeljak 5.2*).

Starija populacija (pacijenti preko 65 godina starosti):

Nije potrebno podešavanje doze (*vidjeti odjeljak 5.2*).

Pedijatrijski pacijenti:

Lijek Idika nema svrsishodnu primjenu kod djece ispod 18 godina starosti i nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji (*vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2*).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

- Tablete treba progutati cijele, uz čašu obične vode (180 do 240 ml) u sjedećem ili stojećem, uspravnom položaju. Ne koristiti vodu sa visokim sadržajem kalcijuma. Ukoliko postoji zabrinutost u vezi potencijalno visoke koncentracije kalcijuma u vodi sa česme (tvrda voda), savjetuje se upotreba flaširane vode sa niskim sadržajem minerala.
- Ne treba ležati tokom jednog sata po uzimanju lijeka Idika.
- Obična voda je jedina tečnost koju treba unositi uz ovaj lijek.
- Ne treba žvakati ni sisati ove tablete, jer može doći do razvoja orofaringealnih ulceracija.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibandronsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka (*vidjeti odjeljak 6.1*),
- hipokalcijemija,
- poremećaji ezofagusa koji dovode do njegovog usporenog pražnjenja, kao što su strikture ili ahalazija,
- nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja tokom najmanje 60 minuta.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Hipokalcijemija

Postojeća hipokalcijemija mora se korigovati prije započinjanja terapije lijekom Idika. Ostale poremećaje kostiju i metabolizma minerala takođe treba liječiti efikasnim metodama. Kod svih pacijentkinja je važan adekvatan unos kalcijuma i vitamina D.

Gastrointestinalna iritacija

Oralno primijenjeni bifosfonati mogu da prouzrokuju lokalnu iritaciju sluzokože gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog mogućnosti iritacije, kao i mogućnosti da dovede do pogoršanja postojećih oboljenja, lijek Idika treba oprezno primjenjivati kod pacijentkinja sa prisutnim problemima vezanim za gornji gastrointestinalni trakt. (npr. Baretov ezofagus, disfagija, druga oboljenja ezofagusa, gastritis, duodenitis, ili ulkusi).

Neželjene reakcije, kao što su ezofagitis, ezofagealni ulkusi i erozije ezofagusa (u nekim slučajevima mogu biti teške i zahtijevati hospitalizaciju, a rijetko su praćene krvarenjem ili formiranjem striktura ili perforacijama), zabilježene su kod osoba koje su primale oralne bifosfonate. Rizik za pojavu teških neželjenih doživljaja vezanih za ezofagus, po svemu sudeći je povećan kod osoba koje se ne pridržavaju preporuka o doziranju i/ili koje nastavljaju sa uzimanjem oralnih bifosfonata i po pojavi simptoma koji ukazuju na iritaciju ezofagusa. Pacijentkinje treba posebnu pažnju da obrate na uputstva za doziranje i da ih se pridržavaju (*vidjeti odjeljak 4.2*).

Ljekari treba pažljivo da prate eventualnu pojavu bilo kakvih znakova ili simptoma, koji bi ukazali na moguću ezofagealnu reakciju, a pacijentkinje treba uputiti da prestanu sa uzimanjem lijeka Idika i potraže ljekarsku pomoć ako razviju disfagiju, bol pri gutanju, retrosternalni bol ili ako se javi gorušica ili se pogorša već postojeća.

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

Pošto su i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i bifosfonati udruženi sa gastrointestinalnom iritacijom, treba biti oprezan prilikom njihove istovremene primjene.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice prijavljivana je veoma rijetko nakon pojave lijeka na tržištu kod pacijenata koji primaju ibandronat zbog osteoporoze (*vidjeti odjeljak 4.8*).

Početak liječenja ili ponovni nastavak liječenja treba odložiti kod pacijentkinja koje imaju nezaliječena otvorena oštećenja mekih tkiva u ustima.

Preporučuje se stomatološki pregled i preventivne aktivnosti i individualna procjena koristi i rizika prije početka primjene ibandronata kod pacijentkinja koje istovremeno imaju rizik pojave preloma.

Prilikom procjene rizika razvoja osteonekroze vilice kod pacijenta treba uzeti u obzir sljedeće faktore:

- Sposobnost lijeka koji inhibira resorpciju kosti (veći rizik postoji za jače lijekove), način primjene (veći je rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu liječenja resorpcije kosti.
- Rak, komorbidna stanja (kao što su anaemija, koagulopatije, infekcije), pušenje
- Istovremena primjena drugih lijekova: kortikosteroidi, hemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata.
- Slaba oralna higijena, periodontalne bolesti, slabo urađene zubne proteze, predhodne bolesti zuba, invazivne dentalne procedure kao što su vađenja zuba.

Svim pacijentima treba reći da održavaju dobru oralnu higijenu, imaju redovne preglede kod stomatologa i da odmah prijave bilo koje oralne simptome kao što su klimanje zuba, bol ili otok, kao i rane koje se ne liječe ili curenje tokom primjene lijeka Idika. Dok traje primjena lijeka invazivne stomatološke procedure treba raditi samo nakon pažljive procjene i treba ih izbjegavati blizu mjesta primjene lijeka.

Plan liječenja pacijenata kod kojih se razvije osteonekroza vilice treba napraviti uz saradnju ljekara koji void liječenje i stomatologa ili oralnog hirurga sa ekspertizom liječenja osteonekroze vilice. Treba razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Idika dok se stanje ne riješi i doprinoseći faktori rizika nestanu kad je to moguće.

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Poslije primjene bifosfonata prijavljena je osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala i to uglavnom nakon dugotrajne primjene. Mogući faktori rizika za pojavu osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala su primjena steroida i hemoterapije, kao i/ili lokalni faktori rizika kao što su infekcija ili povreda. Mogućnost pojave osteonekroze spoljašnje slušnog kanala treba razmotriti kod pacijenata koji koriste bifosfonate i imaju simptome koji se odnose na uho kao što je hronična infekcija uha.

Atipične frakture femura

Tokom terapije bifosfonatima, zabilježene su atipične subtrohanterične i dijafizne frakture femura i to prvenstveno kod pacijentkinja koje su bile na dugotrajnoj terapiji osteoporoze. Ove poprečne ili kratke, kose frakture mogu da se jave bilo gdje duž femura, počev od mjesta neposredno ispod malog trohantera, pa do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ovi prelomi se javljaju poslije minimalne ili bez ikakve traume i neke pacijentkinje osjete bol u butini ili preponama, uz čest radiološki prikaz u vidu stres fraktura, nedjeljama ili mjesecima prije nego što se ispolje kao kompletna fraktura femura. Frakture su često bilateralne; stoga pacijentkinjama koje su pretrpjele prelom tijela femura, a koje su na terapiji bifosfonatima, treba pregledati i kontralateralni femur. Takođe, postoje podaci i o teškom zarastanju ovih preloma. U toku procjene stanja pacijentkinja kod kojih se sumnja na atipični prelom femura, treba razmotriti mogućnost prekida terapije bifosfonatima na osnovu individualne procjene koristi i rizika.

Pacijentkinje treba savjetovati da tokom terapije bifosfonatima prijave bilo kakav bol u predjelu

butine, kuka ili prepona, a svaku pacijentkinju kod koje su se javili takvi simptomi, treba ispitati na postojanje nepotpunog preloma femura.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog nedovoljnog kliničkog iskustva, Idika se ne preporučuje kod pacijenatkinja sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min (*vidjeti odjeljak 5.2*).

Intolerancija na galaktozu

Lijek Idika sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu - Lapp (laponskim) nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa hranom

Uopšteno govoreći, bioraspoloživost oralno primijenjene ibandronske kiseline smanjena je u prisustvu hrane. To se posebno odnosi na proizvode koji sadrže kalcijum, uključujući i mlijeko, kao i druge polivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe), vjerovatno utiču na resorpciju ibandronske kiseline od 150 mg, što se podudara sa rezultatima ispitivanja na životinjama. Zbog toga, lijek Idika treba da se uzima ujutru, na prazan stomak (najmanje 6 sati od posljednjeg obroka), s tim da se i tokom jednog sata po uzimanju lijeka nastavi sa uzdržavanjem od hrane i pića, izuzev obične vode (*vidjeti odjeljak 4.2*).

Interakcije sa drugim lijekovima

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

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

Dodaci ishrani koji sadrže kalcijum, antacidi i neki oralni lijekovi koji sadrže polivalentne katjone (kao što su aluminijum, magnezijum, gvožđe) vjerovatno će uticati na apsorpciju lijeka Idika. Prema tome, pacijentkinje ne treba da uzimaju druge oralne lijekove najmanje 6 sati prije uzimanja lijeka Idika i još jedan sat nakon njegove primjene.

Acetilsalicilna kiselina i NSAID

Pošto su acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) i bifosfonati udruženi sa iritacijom gastrointestinalnog trakta, treba biti pažljiv prilikom njihove istovremene primjene (*vidjeti odjeljak 4.4*).

H2 blokatori ili inhibitori protonске pumpe

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

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

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Lijek Idika se primjenjuje samo kod žena u postmenopauzi i ne smije se propisivati ženama u generativnom periodu.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronske kiseline u trudnoći. Ispitivanja na pacovima pokazala su izvjesni stepen toksičnosti (*vidjeti odjeljak 5.3*). Nije poznato koliki je potencijalni rizik kod ljudi.

Lijek Idika ne smije se koristiti tokom trudnoće.

Period dojenja

Nije poznato da li se ibandronska kiselina izlučuje u majčinom mlijeku. Ispitivanja sprovedena na ženama pacova u periodu laktacije, pokazala su prisustvo niske koncentracije ibandronske kiseline u mlijeku poslije intravenske primjene.

Žene koje doje ne smiju da koriste lijek Idika.

Fertilnost

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline na plodnost kod ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima na pacovima, oralna upotreba ibandronske kiseline smanjuje fertilnost. U ispitivanjima na pacovima kod intavenske primjene visokih dnevnih doza ibandronske kiseline, došlo je do smanjenja fertilnosti (*vidjeti odjeljak 5.3*).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila, kao i prijavljenih neželjenih reakcija, može se očekivati da lijek Idika uopšte nema ili da ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

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

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 predstavlja kompletnu listu poznatih neželjenih reakcija. Bezbjednost terapije oralnom ibandronskom kiselinom od 2,5 mg dnevno ispitivana je kod 1251 ispitanika u četiri placebo kontrolisana klinička ispitivanja, gdje je velika većina ispitanika iz prethodnog pivotalnog trogodišnjeg ispitivanja fraktura (MF4411).

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

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

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

Klase sistema organa prema rečniku MedDRA	Česte	Manje česte	Rijetke	Veoma rijetke
Imunološki poremećaji		Pogoršanje astme	Reakcije preosjetljivosti	Anafilaktička reakcija/šok*†
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalcemija†		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica		
Poremećaji na nivou oka			Zapaljenje oka* †	
Gastrointestinalni poremećaji*	Ezofagitis, gastritis, gastroezofagealni refluks, dispepsija, dijareja, abdominalni bol, nauzeja	Ezofagitis uključujući ezofagealne ulceracije ili strikture i disfagiju, povraćanje, flatulencija	Duodenitis	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Osip		Angioedem, edem lica, urtikarija	Stevens-Johnson sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija, mijalgija, bolovi u mišićima i zglobovima, grč mišića, ukočenost mišića i zglobova	Bol u leđima	Atipične subtrohanterične i dijafizne frakture femura†	Osteonekroza vilice† Osteonekroza spoljnog slušnog kanala (neželjeno dejstvo bifosfonata kao grupe)†
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bolest slična gripu*	Umor		

* Vidjeti detaljnije informacije ispod

† Identifikovano u postmarketinškom iskustvu.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Gastrointestinalne neželjene reakcije

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

Bolest slična gripu

Bolest slična gripu uključuje događaje prijavljene kao reakcija ili simptomi akutne faze, što podrazumijeva mijalgiju, artralgiju, groznicu, jezu, umor, nauzeju, gubitak apetita ili bol u kostima.

Osteonekroza vilice

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice, pretežno kod bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronska kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi

osteonekroze vilice prijavljeni su kod primjene ibandronske kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Zapaljenje oka

Prilikom primjene ibandronske kiseline, prijavljeni su slučajevi zapaljenskih procesa oka, kao što su uveitis, episkleritis i skleritis. U nekim slučajevima ovi procesi se nisu povukli sve dok primjena ibandronske kiseline nije obustavljena.

Anafilaktična reakcija/šok

Kod intravenske primjene ibandronske kiseline zabilježeni su slučajevi razvoja anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne konkretne informacije koje se odnose na terapiju predoziranja ibandronskom kiselinom.

Međutim, na osnovu saznanja za ovu klasu jedinjenja, predoziranje oralnim putem može da dovede do neželjenih reakcija koje potiču od gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (kao što su stomachni problemi, dispepsija, ezofagitis, gastritis ili ulkus) ili hipokalcijemija. Treba dati mlijeko ili antacide da se veže ibandronska kiselina, a sve neželjene reakcije liječiti simptomatski. Zbog rizika od ezofagealne iritacije, ne smije se izazivati povraćanje, a pacijentkinja mora da ostane u potpuno uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Bifosfonati

ATC kod: M05BA06

Mehanizam dejstva

Ibandronska kiselina je veoma snažan bifosfonat koji pripada grupi bifosfonata koji sadrže azot i koji djeluju selektivno na koštano tkivo i ciljano inhibiraju aktivnost osteoklasta, a da pri tome ne utiču direktno na formiranje kosti. Ne utiče na regrutovanje osteoklasta. Ibandronska kiselina dovodi do progresivnog neto porasta koštane mase i smanjene incidence preloma kosti putem smanjenja povećanog remodelovanja kosti ka predmenopauznim nivoima kod žena u postmenopauzi.

Farmakodinamska dejstva

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

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronska kiselina veoma važan inhibitor osteoklastne aktivnosti.

Kod pacova koji rastu nije bilo dokaza o oslabljenoj mineralizaciji, čak ni pri dozama većim od 5.000 puta od doze koja je potrebna za terapiju osteoporoze.

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

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

U fazi I studije bioekvivalence koja je sprovedena na 72 žene u postmenopauzi, koje su primale oralno 150 mg svakih 28 dana, do ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX (C terminalnog peptida) po prvoj dozi, zabilježena je već 24 sata po primjeni lijeka (srednja inhibicija 28%), sa srednjom maksimalnom inhibicijom (69%) zabilježenom 6 dana kasnije. Po primjeni treće i četvrte doze, srednja maksimalna inhibicija 6 dana poslije doze iznosila je 74%, sa smanjenjem na srednju inhibiciju od 56% koja se bilježi 28 dana poslije četvrte doze. Pošto nije bilo dalje primjene lijeka, došlo je do gubitka supresije biohemijskih markera resorpcije kosti.

Klinička efikasnost

Pri identifikaciji žena sa povećanim rizikom od preloma izazvanih osteoporozom, treba uzeti u obzir i nezavisne faktore rizika, kao što su: niska gustina koštane mase, godine starosti, prethodni prelomi, podatak o prelomima u porodičnoj anamnezi, povećano remodelovanje kosti i nizak indeks tjelesne mase.

Ibandronska kiselina od 150 mg jednom mjesečno

Gustina koštane mase (*Bone mineral density BMD*)

U dvogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju (BM 16549) na ženama u postmenopauzi sa osteoporozom (T skor BMD lumbalne kičme ispod -2,5 SD prije početka terapije - bazalna vrijednost), pokazano je da je za povećanje BMD, ibandronska kiselina od 150 mg primijenjena jednom mjesečno, efikasna barem u istoj mjeri u kojoj je to i ibandronska kiselina od 2,5 mg primijenjena jednom dnevno. Ovo je pokazano i u primarnoj analizi poslije godinu dana i u analizi u cilju potvrde, koja je uslijedila po završetku ispitivanja, odnosno, poslije dvije godine (tabela 2).

Tabela 2: Srednja relativna promjena od bazalne vrijednosti BMD lumbalne kičme, cijelog kuka, vrata femura i trohantera poslije godinu dana (primarna analiza) i poslije dvije godine primjene terapije (populacija po protokolu) u ispitivanju BMI 16549.

	Studija BM 16549 - podaci poslije godinu dana		Studija BM 16549 - podaci poslije dvije godine	
	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=318)	Ibandronska kiselina 150 mg jednom mjesečno (N=320)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=294)	Ibandronska kiselina 150 mg jednom mjesečno (N=291)
Srednja relativna promjena od bazalne vrijednosti % [95% CI]				
Lumbalna kičma L2-L4 BMD	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,5]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Cijeli kuk BMD	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
Vrat femura BMD	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Trohanter BMD	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

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

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

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

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

Biohemijski markeri remodelovanja kosti (*turn over*)

Klinički značajno smanjenje nivoa CTX zapaženo je u svim vremenskim tačkama u kojima je mjereno, odnosno, poslije 3, 6, 12, i 24 mjeseca. Poslije godinu dana (primarna analiza) srednja relativna promjena od bazalne vrijednosti iznosila je -76% za ibandronsku kiselinu od 150 mg jednom mjesečno i -67% za ibandronsku kiselinu od 2,5 mg jednom dnevno. Poslije dvije godine, srednja relativna promjena iznosila je -68%, odnosno, -62% u ove dvije grupe.

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

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

Ibandronska kiselina od 2,5 mg jednom dnevno

U inicijalnom trogodišnjem, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju preloma (MF 4411) pokazano je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje učestalosti pojave novih radiografskih morfometrijskih i kliničkih fraktura kičmenih pršljenova (Tabela 3). U ovom ispitivanju, ibandronska kiselina je evaluirana u oralnim dozama od 2,5 mg jednom dnevno i 20 mg primijenjeno periodično, kao eksploratorni dozni režim. Ibandronska kiselina je primjenjivana 60 minuta prije prvog uzimanja hrane ili pića za taj dan (period uzdržavanja od hrane i pića poslije uzimanja lijeka). U ovo ispitivanje bile su uključene žene starosti od 55 do 80 godina, koje su već najmanje 5 godina u postmenopauzi, čiji je BMD lumbalne kičme bio 2 do 5 SD ispod nivoa srednje vrijednosti prije menopauze (T-skor) u najmanje jednom pršljenu (L1-L4) i koje su imale jednu do četiri prevalentne vertebralne frakture. Sve pacijentkinje su primale 500 mg kalcijuma i 400 IJ vitamina D dnevno. Efikasnost je ispitivana kod 2928 pacijentkinja. Ibandronska kiselina 2,5 mg primjenjivana jednom dnevno, pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje incidence novih preloma pršljenova. Ovaj režim je smanjio i pojavu novih radiografskih vertebralnih fraktura za 62% ($p=0,0001$) tokom trogodišnjeg trajanja ovog ispitivanja. Relativno smanjenje rizika od 61% uočeno je poslije dvije godine ($p=0,0006$). Poslije godinu dana primjene terapije, nije postignuta statistički značajna razlika ($p=0,056$). Efekat smanjenja fraktura bio je postojan tokom cjelokupnog trajanja ispitivanja. Nije zabilježeno opadanje ovog efekta tokom vremena.

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

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

	Placebo (N=974)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=977)
Relativno smanjenje rizika Novi morfometrijski vertebralni prelomi		62% (40,9; 75,1)
Incidenca novih morfometrijskih vertebralnih preloma	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Relativno smanjenje rizika od kliničkih vertebralnih preloma		49% (14,3; 69,49)
Incidenca kliničkih vertebralnih preloma	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD - srednja promjena u odnosu na bazalnu vrijednost lumbalne kičme poslije tri godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD - srednja promjena u odnosu na bazalnu vrijednost cijelog kuka poslije tri godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

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

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

	Placebo (N=587)	Ibandronska kiselina 2,5 mg jednom dnevno (N=575)
Relativno smanjenje rizika Novi morfometrijski vertebralni prelomi		59% (34,5; 74,3)
Incidenca novih morfometrijskih vertebralnih preloma	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Relativno smanjenje rizika od kliničkih vertebralnih preloma		50% (9,49; 71,91)
Incidenca kliničkih vertebralnih preloma	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD - srednja promjena u odnosu na bazalnu vrijednost lumbalne kičme poslije tri godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD - srednja promjena u odnosu na bazalnu vrijednost cijelog kuka poslije tri godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji pacijenata koji su učestvovali u ispitivanju MF 4411, nije zabilježeno smanjenje nevertebralnih preloma, međutim, svakodnevna primjena ibandronske kiseline, izgleda, pokazuje efikasnost u visokorizičnoj subpopulaciji (T skor BMD za vrat femura - ispod -3,0), gdje je primijećeno smanjenje rizika od nevertebralnih preloma za 69%.

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

Povećanje BMD na lumbalnom dijelu kičme poslije tri godine u poređenju sa placebo, iznosilo je 5,3%, a 6,5% u poređenju sa bazalnim vrijednostima. Povećanje na kuku u poređenju sa vrijednostima prije početka terapije, iznosilo je 2,8% na vratu femura, 3,4% kada je posmatran cijeli kuk i 5,5% na trohanteru.

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

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

Po obustavljanju terapije, došlo je do reverzije na patološke nivoe pojačane resorpcije kosti, povezane sa postmenopauzalnom osteoporozom, koji su postojali prije uvođenja terapije.

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

Pedijatrijska populacija (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2)

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

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Po oralnoj primjeni, resorpcija ibandronske kiseline u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta je brza, a koncentracija u plazmi raste na dozno-proporcionalan način do oralne doze od 50 mg, s tim što se sa primjenom većih doza zapaža povećanje koncentracije u plazmi iznad dozno-proporcionalnog nivoa. Maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi postižu se u roku od 0,5 do 2 sata (srednja vrijednost - 1 sat) kada se uzima na prazan stomak, uz apsolutnu bioraspoloživost od oko 0,6%. Obim resorpcije je smanjen kada se uzima sa hranom ili pićima (izuzev obične vode). Bioraspoloživost se smanjuje za oko 90% kada se ibandronska kiselina primjenjuje uz standardni doručak u poređenju sa bioraspoloživostu kod ispitanika koji lijek uzmu na prazan stomak. Nema relevantnog smanjenja bioraspoloživosti, ako se ibandronska kiselina uzme 60 minuta prije prvog unosa hrane za taj dan. Porasti i bioraspoloživosti i BMD-a smanjeni su kada se hrana ili piće unose manje od 60 minuta poslije uzimanja doze ibandronske kiseline.

Distribucija

Po inicijalnom sistemskom izlaganju, ibandronska kiselina se brzo vezuje za kosti ili izlučuje urinom. Kod ljudi, terminalni volumen distribucije (*apparent terminal volume of distribution*) je najmanje 90 L, a količina doze koja dopijeva do kostiju procjenjuje se na 40-50% doze u cirkulaciji. Vezivanje za proteine plazme kod ljudi, približno iznosi 85-87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka), pa je zato nizak potencijal za interakcije sa drugim lijekovima usljed istiskivanja sa proteinskog nosača.

Metabolizam

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

Eliminacija

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

Opseg posmatranih poluvremena eliminacije je širok, a terminalno poluvrijeme eliminacije (*apparent terminal half-life*) uglavnom je u opsegu 10-72 sata. Pošto izračunate vrijednosti u velikoj mjeri zavise od dužine trajanja ispitivanja, primijenjene doze i osjetljivosti mjerne metode, pravo terminalno poluvrijeme eliminacije je vjerovatno znatno duže, kao i kod drugih bifosfonata. Početni nivoi u plazmi opadaju brzo i dostižu 10% maksimalnih vrijednosti u plazmi u roku od 3 sata po intravenskoj, odnosno, 8 sati po oralnoj primjeni.

Ukupni klirens ibandronske kiseline je nizak, a prosječne vrijednosti kreću se u rasponu od 84-160 ml/min.

Bubrežni klirens (oko 60 ml/min kod zdravih žena u postmenopauzi) čini oko 50-60% ukupnog klirensa, a u povezan je sa klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između ukupnog klirensa i bubrežnog klirensa odlikava nivo apsorpcije od strane kostiju.

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

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

Pol

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

Rasa

Nema podataka o bilo kakvim klinički relevantnim međuetničkim razlikama između azijata i ljudi bijele rase u smislu raspodjele ibandronske kiseline u organizmu. Podaci o pacijentima afričkog porijekla veoma su oskudni.

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije

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

Nije neophodno nikakvo podešavanje doze za pacijente sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CLCr jednak ili veći od 30 ml/min), kao što je pokazano u ispitivanju BM 16549 u kome je većina pacijenata imala blagi do umjereni oblik oštećenja bubrežne funkcije.

Ispitanici sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CLCr manji od 30 ml/min), koji su primali dnevnu oralnu dozu od 10 mg ibandronske kiseline tokom 21 dana, imali su 2-3 puta višu koncentraciju lijeka u plazmi u odnosu na ispitanike sa normalnom bubrežnom funkcijom, a ukupni klirens ibandronske kiseline iznosio je 44 ml/min. Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, po intravenskoj primjeni 0,5 mg, ukupni klirens smanjen je za 67%, bubrežni za 77%, a ne-bubrežni za 50%, ali nije došlo do smanjenja tolerancije koje bi bilo povezano sa povećanjem izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva, ibandronska kiselina od 150 mg ne preporučuje se kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (*vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4*). Farmakokinetika ibandronske kiseline kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, ispitivana je samo kod pacijenata koji su liječeni hemodijalizom. Prema tome, nije poznato kakva je farmakokinetika ibandronske kiseline kod pacijenata koji nisu na terapiji hemodijalizom, tako da ovaj lijek ne treba primjenjivati kod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.2)

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

Starija populacija (vidjeti odjeljak 4.2)

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

Pedijatrijski pacijenti (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.1)

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

Mutagenost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

Nije bilo dokaza o direktnom fetotoksičnom ili teratogenom dejstvu ibandronske kiseline kod oralno tretiranih pacova i zečeva, a nije bilo ni neželjenih dejstava na razvoj F1 potomaka kod pacova pri ekstrapoliranom izlaganju, koje je bilo najmanje 35 puta veće od izlaganja ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima na pacovima, koji su ibandronsku kiselinu primali oralnim putem, efekti na fertilitet sastojali su se od povećanog broja preimplantacionih gubitaka ploda pri dozi od 1 mg/kg/dan, kao i pri većim dozama. U reproduktivnim ispitivanjima kod pacova koji su ibandronsku kiselinu primali intravenskim putem, došlo je do smanjenja broja spermatozoida pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg/dan, kao i do smanjenja fertiliteta kod mužjaka pri dozi od 1 mg/kg/dan, a kod ženki pri 1,2 mg/kg/dan. Ostala neželjena dejstva ibandronske kiseline u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova, bila su ista kao i ona koja se bilježe kod primjene bifosfonata kao klase lijekova. Ovdje spadaju smanjeni broj mjesta implantacije, ometanje prirodnog porođaja (distocija), kao i porast zastupljenosti promjena u visceralnim organima (sindrom bubrežne karlice i uretera).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat
- krospovidon (E1202)
- celuloza, mikrokristalna (E460)
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- natrijum-stearil fumarat

Sastav film obloge Opadry II white:

- polivinil alkohol
- makrogol/PEG 3350
- talk (E553b)
- titanijum-dioksid (E 171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uslove čuvanja. Stoga ga čuvajte na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 1 film tabletu

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 1 film tableta) i uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

IDIKA, 1 x 150 mg, film tableta (PVC/PVDC/Al blister): 04-07.3-2-11448/20 od 23.07.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06/2023