

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bonnedra 150 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele bikonveksne filmom obložene tablete, u obliku kapsula s utisnutom oznakom "I150" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

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 dokazana.

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.

Bonnedra tablete treba uzimati natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i 1 sat prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka ili pića (osim obične vode). Oralne lijekove i nadomjesne preparate (uključujući kalcij) također bi trebalo izbjegavati prije uzimanja Bonnedra tableta (vidjeti dio 4.5.).

Ako se preskoči jedna doza, bolesnik treba uzeti jednu tabletu ujutro nakon što se toga prisjeti, osim ako je vremensko razdoblje do sljedeće planirane doze unutar narednih 7 dana. Bolesnici bi se potom trebali vratiti uzimanju svoje doze jedanput mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ako je sljedeća planirana doza unutar 7 dana, bolesnici trebaju čekati sve do njihove sljedeće doze i zatim nastaviti uzimati jednu tabletu jednom mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ne smiju se uzeti dvije tablete u istom tjednu.

Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatne količine kalcija i/ili vitamina D (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ibandronatna kiselina ne preporučuje se kod 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 kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega, čiji je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjet dio 5.2.).

Starija populacija (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Ibandronatna kiselina nije bila 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 obične vode (180 do 240 ml) dok bolesnik sjedi ili stoji 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.
- Nakon uzimanja ovog lijeka bolesnik ne smije leći sljedećih 60 minuta.
- Obična voda jedino je piće s kojim se ovaj lijek smije uzimati.
- Bolesnik ne smije žvakati, sisati, niti držati u ustima 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 usporavaju prolaz hrane kroz jednjak kao što su striktura ili ahalazija jednjaka
- nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja tijekom najmanje 60 minuta.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Hipokalcijemiju, kao i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito liječiti prije početka terapije s ibandronatnom kiselinom. Za sve je bolesnike važno da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D.

Gastrointestinalna iritacija

Peroralno 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 Bonnedra propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

U bolesnika koji peroralno 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 peroralno primjenjivati bisfosfonate nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju jednjaka. Bolesnici trebaju obratiti posebnu pozornost i pridržavati se uputa o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

Liječnici moraju obratiti pažnju na znakove ili simptome koji ukazuju na moguću reakciju jednjaka tijekom terapije, a bolesnike treba upozoriti da prestanu uzimati ovaj lijek i da potraže medicinsku pomoć ako se pojave simptomi iritacije jednjaka, kao što je pojava otežanog gutanja ili njegovo pogoršanje, bol pri gutanju, bol iza prsne kosti ili žgaravica. 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 pri istodobnom liječenju s ibandronatnom kiselinom.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali ibadronatnu 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 nezacijeljenim 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 Bonnedra 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 Bonnedra.

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 Bonnedra 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 i kratki kosi prijelomi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed nezatne 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 u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma. U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba 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 preporučuje bolesnicima čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min (vidjeti dio 5.2.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija lijek-hrana

Bioraspoloživost peroralno uzete ibandronatne kiseline obično je smanjena u prisutstvu hrane. Proizvodi koji sadrže kalcij i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo), uključujući mlijeko, mogu utjecati na apsorpciju ibandronatne kiseline, što je u skladu s podacima iz ispitivanja na životinjama. Stoga se uzimanje ovog lijeka preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati još sljedećih 60 minuta nakon uzimanja ibandronatne kiseline (vidjeti dio 4.2.).

Interakcije s drugim lijekovima

Metaboličke interakcije nisu vjerojatne s obzirom da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 kod ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2.). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i ne prolazi biotransformaciju.

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

Nadomjesni preparati kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) mogu utjecati na apsorpciju ibandronatne kiseline. Stoga bolesnici ne smiju uzimati druge peroralne lijekove najmanje 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 protonske pumpe

Od više od 1500 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju BM 16549 koje uspoređuje mjesečna doziranja s dnevnim doziranjima ibandronatne kiseline, 14% i 18% bolesnika redom je nakon jedne i dvije godine koristilo blokatore histamina (H₂) ili inhibitore protonske pumpe. Među tim bolesnicima, incidencija gornjih gastrointestinalnih oštećenja u bolesnika liječenih sa 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno bila je slična onoj u bolesnika liječenih s 2,5 mg ibandronatne kiseline 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 kiselosti želuca. Međutim, s obzirom da je to povećanje u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline, nije potrebna prilagodba doze kad se ibandronatna kiselina primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ibandronatna kiselina je namijenjena isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene 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. Stoga se ibandronatna kiselina ne smije 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 saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline kod ljudi. 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

Bonnedra 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 nuspojava“ i dio 4.4.).

Najčešće prijavljivane nuspojave su artralgiya 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 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).

U dvogodišnjem ispitivanju kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom (BM 16549) cjelokupna neškodljivost uzimanja 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno bila je slična cjelokupnoj neškodljivost uzimanja 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno. Cjelokupni udio bolesnika koji su imali nuspojave, iznosio je 22,7% odnosno 25% za 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno nakon jedne odnosno dvije godine. Većina slučajeva nije dovela do prestanka liječenja.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ 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 uzimaju Bonnedra 150 mg tablete jedanput mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno u ispitivanjima faze III BM16549 i MF4411 i u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište

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-kostanog sustava i vezivnog tkiva	bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima, muskuloskeletalna ukočenost	bol u leđima	atipične suprohanteričke i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti *†, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata)
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 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, većinom u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kostiju, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti kod primjene ibandronatne kiseline nakon stavljanja lijeka 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 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 djelatnika se traži 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. Međutim, na temelju saznanja o ovoj vrsti djelatnih tvari, predoziranje peroralnim putem može rezultirati poremećajima gornjeg dijela probavnog sustava (kao što je iritacija želuca, dispepsija, upala jednjaka, gastritis ili vried) ili hipokalcijemijom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se ibandronatna kiselina vezala, a bilo koji poremećaji trebaju se 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 vrlo je snažan bisfosfonat koji pripada skupini bisfosfonata koji sadrže dušik. Oni selektivno djeluju na koštano tkivo i posebno inhibiraju aktivnost osteoklasta, a da ne utječu direktno na formiranje kostiju. Kod žena u postmenopauzi ibandronatna kiselina ne interferira s aktivacijom osteoklasta. Ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma redukcijom povišene koštane pregradnje prema razinama predmenopauze.

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. Kod mladih (rastućih) štakora endogena resorpcija kosti također je inhibirana, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina vrlo snažan 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 osteoporoze.

Svakodnevna i isprekidana (s produljenim intervalima bez doziranja) dugotrajna primjena u štakora, pasa i majmuna povezana je s formacijom novih kosti normalne kvalitete te s održanom ili pojačanom mehaničkom čvrstoćom čak i pri dozama u toksičnom rasponu. Kod ljudi, djelotvornost svakodnevne i isprekidane (s intervalima od 9 do 10 tjedana bez doziranja) primjene ibandronatne kiseline potvrđena je u kliničkom ispitivanju (MF 4411) u kojem je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprječavanju prijeloma.

Kod životinjskih modela ibandronatna kiselina proizvela je biokemijske promjene koje ukazuju na inhibiciju resorpcije kosti ovisne o dozi, uključujući supresiju mokraćnih biokemijskih pokazatelja razgradnje kolagena kosti (kao što su deoksipiridinolin i poprečno vezani N-telopektidi kolagena tipa I (NTX)).

U fazi I ispitivanja bioekvivalencije provedenog kod 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 (srednja inhibicija 28%) sa srednjom maksimalnom inhibicijom (69%) vidljivom 6 dana kasnije. Nakon treće i četvrte doze srednja maksimalna inhibicija 6 dana nakon doze iznosila je 74% sa smanjenjem na srednju inhibiciju od 56% vidljivu 28 dana nakon četvrte doze. Bez daljnjeg doziranja dolazi do gubitka supresije biokemijskih pokazatelja resorpcije kosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neovisni faktori rizika, na primjer, niska mineralna gustoća kosti, dob, prijašnji prijelomi, obiteljska anamneza prijeloma, visoka koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase treba uzeti u obzir kako bi se identificirale žene s povećanim rizikom od osteoporoznih prijeloma.

Doziranje od 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno

Mineralna gustoća kosti (BMD – Bone mineral density)

150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno pokazalo se barem jednako učinkovitim kao 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno u povećanju BMD-a u dvogodišnjem dvostruko-slijepom multicentričnom ispitivanju (BM 16549) kod žena u postmenopauzi s osteoporozom [BMD s T vrijednošću (odnos prema vrijednosti mlade zdrave populacije) ispod -2,5 SD (standardna devijacija) na početnoj vrijednosti lumbalne kralježnice]. To je prikazano i u primarnoj analizi s jednom godinom i u potvrdnoj analizi s dvije godine kao krajnjom točkom (Tablica 3).

Tablica 2: Srednja relativna vrijednost promjene od 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	
Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti % [95% CI]	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)
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]

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

U jednoj godini (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 primjenjenu terapiju za BMD), u usporedbi s 84,0% bolesnika koji su uzimali 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno. U dvije godine, 93,5% ($p=0,004$) i 86,4% bolesnika koji su uzimali redom 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno odgovarali su na primjenjenu terapiju.

Za BMD cijelog kuka, 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 dnevno BMD cijelog kuka povećan je iznad ili jednako početnoj vrijednosti u jednoj godini. U 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 dnevno povećan je BMD cijelog kuka iznad ili jednako početnoj vrijednosti.

Kada se uzme u obzir stroži kriterij koji kombinira BMD i lumbalne kralježnice i cijelog kuka, 83,9% ($p<0,001$) i 65,7% bolesnika koji su redom uzimali 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno odgovarali su na primjenjenu terapiju u jednoj godini. U dvije godine, 87,1% ($p<0,001$) i 70,5% bolesnika zadovoljilo je ovaj kriterij redom u dozama od 150 mg mjesečno i 2,5 mg dnevno.

Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razina serumskog CTX promatrane su u svim mjerenim vremenskim točkama, odnosno u 3, 6, 12 i 24 mjeseca. Nakon jedne godine (primarna analiza) srednja relativna promjena od početne vrijednosti iznosila je -76% za 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno te -67% za 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno. U dvije godine srednja relativna promjena iznosila je -68% i -62% redom u dozama od 150 mg mjesečno i 2,5 mg dnevno.

U jednoj godini 83,5% ($p=0,006$) bolesnika koji su uzimali 150 mg ibandronatne kiseline jednom mjesečno i 73,9% bolesnika koji su uzimali 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno identificirani su kao bolesnici koji su odgovarali na primjenjenu terapiju (određeno kao povećanje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti). U dvije godine 78,7% ($p=0,002$) i 65,6% bolesnika identificirani su kao bolesnici koji su odgovarali na terapiju redom u dozama od 150 mg mjesečno i 2,5 mg dnevno.

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

Doziranje od 2,5 mg ibandronatne kiseline jednom dnevno

Statistički značajno i medicinski važno smanjenje pojave novih radiografskih, morfometričkih i kliničkih prijeloma kralježaka prikazano je u inicijalnom, trogodišnjem, nasumičnom, dvostruko-slijepom placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) (tablica 3). U tom ispitivanju ibandronatna kiselina procijenjena je na oralnim dozama od 2,5 mg dnevno i 20 mg isprekidano kao istraživački režim doziranja. Ibandronatna kiselina uzeta je 60 minuta prije prvog jutarnjeg obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su sudjelovale žene u dobi od 55 do 80 godina koje su u postmenopauzi bile najmanje 5 godina, koje su imale BMD lumbalne kralježnice od 2 do 5 SD ispod predmenopauzalne srednje vrijednosti (T-vrijednost) u najmanje jednom kralješku [L1-L4] i koje su imale jedan do četiri teških prijeloma kralježaka. Svi bolesnici primali su svakodnevno 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D. Učinkovitost je procijenjena u 2928 bolesnika. Svakodnevno primjenjena doza od 2,5 mg ibandronatne kiseline pokazala je statistički značajnu i medicinski važno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka. Taj režim doziranja smanjio je nastanak novih radiografskih prijeloma kralježaka za 62% ($p=0,0001$) tijekom tri godine ispitivanja. Redukcija relativnog rizika od 61% promatrana je nakon 2 godine ($p=0,0006$). Nije dobivena nikakva statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja ($p=0,056$). Učinak anti-prijeloma bio je nepromjenjiv tijekom trajanja ispitivanja. Nije bilo indikacija o slabljenju 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 placebo ($p<0,0001$).

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

	Placebo (n=974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput 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 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 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 analizom subpopulacije bolesnika koji su na početnoj vrijednosti imali BMD u T-vrijednosti lumbalne kralježnice od -2,5. Smanjenje rizika od prijeloma kralježaka odgovaralo je smanjenju zamijećenom kod cjelokupne populacije.

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 jedanput 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 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 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 cjelokupnoj populaciji bolesnika u ispitivanju MF4411 nije primjećeno smanjenje broja nevertebralnih prijeloma. Međutim, dnevna doza ibandronatne kiseline pokazala se učinkovitom u visokorizičnoj subpopulaciji (BMD u T-vrijednosti vrata femura od < -3,0) gdje je uočena redukcija rizika od nevertebralnih prijeloma za 69%.

Dnevna terapija sa 2,5 mg rezultirala je progresivnim povećanjima BMD-a kralježaka i ostalih dijelova skeleta.

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD-a lumbalne kralježnice od 5,3% u usporedbi s placebom i 6,5% u usporedbi s početnom vrijednosti. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnom vrijednosti iznosila su 2,8% za vrat bedrene kosti, 3,4% za cijeli kuk i 5,5% za trohanter. Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje (kao što su mokraćni CTX i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac supresije na predmenopauzalne razine i dosegli su maksimalnu supresiju unutar razdoblja od 3-6 mjeseci.

Klinički značajna redukcija 50% biokemijskih pokazatelja resorpcije kosti promatrana je najranije mjesec dana nakon početka liječenja s 2,5 mg ibandronatne kiseline. Nakon prekida liječenja slijedilo je vraćanje na patološke omjere povišene resorpcije kosti prije liječenja, povezane s postmenopauzalnom osteoporozom. Histološka analiza biopsije kosti nakon dvije ili tri godine liječenja žena u postmenopauzi pokazala je da su kosti normalne kvalitete i nije bilo indikacija o nedostatku mineralizacije.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.)

Bonnedra 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, kao što je prikazano različitim ispitivanjima na životinjama i ljudima.

Apsorpcija

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

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 90% ako se ibandronatna kiselina primjenjuje uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživosti opaženom u ispitanika koji su je primjenili natašte. Ako se ibandronatna kiselina uzme 60 minuta prije prvog jutarnjeg obroka, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti. Bioraspoloživost i mineralna gustoća kostiju smanjuju se ako se hrana ili piće uzme ranije od 60 minuta nakon primjene ibandronatne kiseline.

Distribucija

Nakon početnog sistemskog izlaganja, ibandronatna kiselina brzo se veže uz kosti ili se izlučuje u urin. Kod ljudi prividni krajnji volumen distribucij iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dospijeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Vežanje za proteine plazme iznosi otprilike 85% do 87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama) i stoga je mala vjerojatnost interakcija s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Raspon opaženih prividnih poluživota je širok, a prividni krajnji poluživot u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti uvelike ovise o trajanju ispitivanja, primijenjenoj dozi i osjetljivosti metode, pravi krajnji poluživot može biti znatno dulji, što je zajedničko s drugim bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske ili peroralne primjene.

Ukupni klirens ibandronatne kiseline je nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 - 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min kod zdravih žena u postmenopauzi) zaslužan je za 50 - 60% ukupnog klirensa 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 u posebnim kliničkim skupinama

Spol

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

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i bijelaca u 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 bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina.

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjima funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min), kao što je pokazano u ispitivanju BM 16549 u kojem je većina bolesnika imala blaga ili umjerena oštećenja funkcije bubrega.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan imali su 2 do 3 puta više koncentracije u plazmi od osoba s normalnom funkcijom bubrega. Dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg u bolesnika s teškim oštećenjima funkcije bubrega, ukupni, bubrežni i nebubrežni klirensi smanjili su se redom za 67%, 77% i 50%. Unatoč tome nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti. Zbog ograničenog kliničkog iskustva, ibandronatna kiselina ne preporučuje se bolesnicima s teškim oštećenjima funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Farmakokinetika ibandronatne kiseline nije procijenjena kod bolesnika s bubrežnom bolešću zadnjeg stadija koji nisu na hemodijalizi. Farmakokinetika ibandronatne kiseline kod tih bolesnika nije poznata i ibandronatna kiselina ne smije se koristiti u takvim slučajevima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.)

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

Starije osobe (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od promatranih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti dio o oštećenju 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, na primjer znakovi oštećenja bubrega, zamijećeni su kod pasa samo pri izloženosti dozama 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 u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primjenjena peroralno te nije bilo štetnih učinaka na razvoj F₁ potomstva štakora pri ekstrapolarnom izlaganju najmanje 35 puta većem od maksimalno dopuštene izloženosti kod 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 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 bile su očekivane za ovu skupinu lijekova (bisfosfonati). 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 tablete:

celuloza, mikrokristalična
povidon
krospovidon, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina

Film ovojnica:

opadry white YS-1-7003:
titanijev dioksid (E 171)
hipromeloza 3 cP
hipromeloza 6 cP
makrogol 400
polisorbat 80

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

1 (1x1) filmom obložena tableta u PVC/Aclar/PVDC//Al blisteru, u kutiji
3 (3x1) filmom obložene tablete u PVC/Aclar/PVDC//Al blisteru, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-901286827

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. studeni 2010.
Datum posljednje obnove: 21. siječanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.10.2022.