

UPUTSTVO ZA LEK

**Alvodronic[®], 3 mg/3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
ibandronska kiselina**

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Videti odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Alvodronic i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Alvodronic
3. Kako se primenjuje lek Alvodronic
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Alvodronic
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Alvodronic i čemu je namenjen

Lek Alvodronic sadrži aktivnu supstancu koja se zove ibandronska kiselina i pripada grupi lekova koji se zovu bisfosfonati. Lek Alvodronic može zaustaviti gubitak kosti, sprečavajući veći gubitak kosti i povećavajući koštanu masu kod većine žena koje ga primaju, iako one neće moći da vide ili osećaju razliku. Lek Alvodronic može smanjiti rizik od preloma kostiju (fraktura). Dokazano je smanjenje rizika od preloma na kičmi, ali ne i na kuku.

Lek Alvodronic Vam je propisan za terapiju postmenopauzalne osteoporoze, jer ste izloženi povećanom riziku od preloma kostiju. Osteoporoza je oboljenje koje dovodi do stanjivanja i slabljenja kostiju koje je uobičajeno kod žena posle menopauze. U menopauzi, jajnici žene prestaju da stvaraju ženski hormon, estrogen, koji pomaže očuvanju zdravog skeleta.

Što žena ranije uđe u menopauzu, veći je rizik od nastanka osteoporoze i preloma kostiju.

Ostali faktori koji mogu da povećaju rizik od preloma kostiju uključuju:

- nedovoljan unos kalcijuma i vitamina D ishranom
- pušenje cigareta, ili preterano konzumiranje alkohola
- nedovoljno šetnji ili drugih fizičkih aktivnosti pod opterećenjem
- osteoporoza u porodičnoj anamnezi.

Zdrav način života će Vam takođe pomoći da korist od terapije bude što veća. Ovo uključuje:

- uravnoteženu ishranu bogatu kalcijumom i vitaminom D,
- šetnje i druge fizičke aktivnosti pod opterećenjem,
- prestanak pušenja i uzdržavanje od prekomernih količina alkohola.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Alvodronic

Lek Alvodronic ne smete primati:

- **ako imate, ili ako ste ranije imali malu koncentraciju kalcijuma u krvi.** Posavetujte se sa svojim lekarom.
- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na ibandronsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Upozorenja i mere opreza

Tokom postmarketinškog praćenja pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu u terapiji osteoporoze, veoma retko je prijavljeno neželjeno dejstvo koje se zove osteonekroza vilice (oštećenje kostiju vilice). Osteonekroza vilice se takođe može pojaviti nakon prestanka terapije.

Važno je pokušati sprečiti razvoj osteonekroze vilice jer je to bolno stanje koje se teško leči. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze vilice, ovo su neke mere predostrožnosti kojih treba da se pridržavate:

Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom (zdravstvenim radnikom) pre nego što primite lek Alvodronic:

- ukoliko imate bilo kakvih problema sa ustima ili zubima, kao što je loše zdravlje zuba, oboljenje desni ili ako je planirano vađenje zuba
- ukoliko ne idete na redovne stomatološke preglede ili dugo niste išli na stomatološki pregled
- ukoliko ste pušač (jer to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ukoliko ste prethodno bili na terapiji bisfosfonatima (koji se primenjuju u terapiji ili sprečavanju poremećaja kostiju)
- ukoliko uzimate lekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što su prednizolon ili deksametazon)
- ukoliko imate maligno oboljenje

Vaš lekar može zatražiti od Vas da odete na stomatološki pregled pre započinjanja terapije lekom Alvodronic.

Tokom terapije, treba da održavate dobru oralnu higijenu (uključujući redovno pranje zuba) i da redovno idete na stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno nameštena. Ako ste podvrgnuti lečenju zuba ili ćete biti podvrgnuti stomatološkom hirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavestite svog lekara o lečenju zuba i recite svom stomatologu da ste na terapiji lekom Alvodronic.

Obratite se odmah svom lekaru ili stomatologu ako primetite bilo koji problem sa ustima ili zubima, kao što su ispadanje zuba, bol ili oticanje, rane koje ne zarastaju ili pojavu iscetka, jer to mogu biti znaci osteonekroze vilice.

Neke pacijentkinje moraju biti posebno oprezne dok su na terapiji lekom Alvodronic. Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primite lek Alvodronic:

- ukoliko ste imali ili imate problema sa bubrežima, insuficijenciju (slabost) bubrega ili ste bili na dijalizi, ili ako imate bilo koje drugo oboljenje koje može da utiče na Vaše bubrege.
- ukoliko imate bilo kakve poremećaje metabolizma minerala (kao što je nedostatak vitamina D).
- dok primete lek Alvodronic treba da uzimate suplemente kalcijuma i vitamina D. Ako niste u mogućnosti, o tome obavestite svog lekara.
- ako imate problema sa srcem i lekar Vam savetuje ograničen dnevni unos tečnosti.

Kod pacijenata na terapiji ibandronskom kiselinom, primenjenom intravenski, zabeleženi su slučajevi ozbiljnih alergijskih reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave jednog od sledećih simptoma, kao što su nedostatak vazduha/otežano disanje, osećaj stezanja u grlu, oticanje jezika, ošamućenost, crvenilo ili oticanje lica, osećaj gubitka svesti, osip po telu, mučnina i povraćanje, treba odmah upozoriti svog lekara ili medicinsku sestru (videti odeljak 4).

Deca i adolescenti

Lek Alvodronic se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lekovi i lek Alvodronic

Obavestite Vašeg lekara, medicinsku sestru ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali, ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Trudnoća i dojenje

Lek Alvodronic je namenjen za primenu samo kod žena u postmenopauzi i ne smeju ga primenjivati žene koje još uvek mogu da rađaju.

Ne smete primenjivati lek Alvodronic ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primenite ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Možete upravljati vozilom i rukovati mašinama, jer se očekuje da lek Alvodronic nema ili ima zanemarljiv uticaj na Vašu sposobnost da upravljate vozilom i rukujete mašinama.

Lek Alvodronic sadrži natrijum

Lek Alvodronic sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi (3 mL), tj. suštinski je "bez natrijuma".

3. Kako se primenjuje lek Alvodronic

Preporučena doza leka Alvodronic za intravensku injekciju iznosi 3 mg (jedan napunjen injekcioni špric) jednom na svaka tri meseca.

Injekciju treba da Vam u venu da lekar ili drugi kvalifikovani zdravstveni radnik. Ovu injekciju ne smete davati sami sebi.

Rastvor za injekciju se mora primeniti isključivo u venu, i nigde drugde na telu.

Nastavak primene leka Alvodronic

Da biste imali najviše koristi od ove terapije, važno je da nastavite da primete injekcije na svaka tri meseca, sve dok Vam ih lekar propisuje. Lek Alvodronic može da leči osteoporozu samo onoliko dugo koliko primete terapiju, čak iako ne vidite ili osećate razliku. Nakon 5 godina primene leka Alvodronic, molimo Vas posavetujte se sa svojim lekarom o tome da li treba da nastavite da primete ovaj lek.

Takođe, treba da uzimate suplemente kalcijuma i vitamina D, kako Vam to preporuči Vaš lekar.

Ako ste primili više leka Alvodronic nego što treba

Može se smanjiti koncentracija kalcijuma, fosfora ili magnezijuma u krvi. Vaš lekar može da preduzme potrebne mere za korigovanje takvih promena i može Vam dati injekciju sa ovim mineralima.

Ako ste zaboravili da primite lek Alvodronic

Treba da zakažete kod svog lekara kako biste dobili narednu injekciju što pre. Posle toga, odlazite redovno na svaka tri meseca od datuma poslednje injekcije.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili lekaru ukoliko primetite bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava - možda će Vam biti potrebno hitno medicinsko zbrinjavanje:

Retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- svrab, oticanje lica, usana, jezika i grla, uz otežano disanje
- uporan bol u oku ili zapaljenje (ako dugo traje)
- novonastali bol, slabost ili nelagodnost u predelu butine, kuka ili prepona. Ovo mogu biti rani pokazatelji neuobičajenih preloma butne kosti.

Veoma retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- bol ili rana u Vašim ustima ili vilici. Ovo mogu biti rani pokazatelji teških problema sa vilicom (nekroza, tj. odumiranje koštanog tkiva u kosti vilice).
- obratite se svom lekaru ukoliko imate bol u uhu, iscedak iz uha, i/ili infekciju uha. Ovo mogu biti znaci oštećenja kosti u uhu.
- ozbiljna alergijska reakcija koja može biti opasna po život (videti odeljak 2).
- ozbiljne neželjene reakcije na koži

Ostala moguća neželjena dejstva

Često (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- glavobolja
- bol u želucu (kao što je gastritis) ili bol u stomaku, poremećaj varenja, mučnina, proliv (osetljiva creva) ili otežano pražnjenje creva.
- bol u mišićima, zglobovima ili leđima
- osećaj umora i iscrpljenosti
- simptomi slični gripu, uključujući povišenu telesnu temperaturu, drhtavicu, osećaj nelagodnosti, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Obratite se medicinskoj sestri ili lekaru ako se neki od tih simptoma pojača ili ako traje duže od nekoliko dana
- osip

Povremeno (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje vene
- bol i povreda na mestu primene injekcije
- bol u kostima
- osećaj slabosti
- napadi astme

Retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- koprivnjača

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu.

Prijavljuvanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Alvodronic

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Ne smete koristiti lek Alvodronic posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju i na špricu posle oznake "Važi do:". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Alvodronic

- Aktivna supstanca je ibandronska kiselina. Jedan napunjen injeksioni špric sadrži 3 mg ibandronske kiseline u 3 mL rastvora za injekciju (u obliku natrijum-ibandronat, monohidrata).
- Pomoćne supstance su: natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; sirćetna kiselina, glacijalna; natrijum-acetat, trihidrat; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Alvodronic i sadržaj pakovanja

Rastvor za injekciju u napunjenom injeksionom špricu.
Bistar, bezbojan rastvor.

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od bezbojnog stakla tip I, koji sadrži 3 mL rastvora za injekciju, sa gumenim vrhom (tip I), koji je ili neobložen ili obložen filmom od fluoro-smole, i gumenim zatvaračem (tip II) "luer tip".

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjen injekcioni špric sa 3 mL rastvora za injekciju, 1 iglu za injekcije i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ALVOGEN PHARMA D.O.O.
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

Proizvođači:

1. SYNTHON HISPANIA, S.L.,
Sant Boi de Llobregat, Castello, 1, Poligono Las Salinas, Španija

2. SYNTHON BV,
Nijmegen, Microweg 22, Holandija

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02152-18-001 od 15.03.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Terapija osteoporoze kod žena u postmenopauzi, kod kojih postoji povećan rizik od frakture kostiju (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka). Dokazano je smanjenje rizika od frakture kičmenih pršljenova, a efikasnost u smanjenju fraktura vrata femura nije utvrđena.

Doziranje i način primene

Pacijentkinjama koje su na terapiji ibandronskom kiselinom treba dati Uputstvo za lek i karticu sa podsetnikom za pacijenta.

Doziranje

Preporučena doza ibandronske kiseline je 3 mg, primenjena kao intravenska injekcija tokom 15-30 sekundi, jednom na svaka tri meseca.

Pacijentkinje moraju dobiti dodatne količine kalcijuma i vitamina D (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ako se doza propusti, injekciju treba primeniti što je moguće pre. Posle toga, injekcije treba primenjivati u redovnim intervalima od tri meseca nakon poslednje primljene injekcije.

Još uvek nije utvrđena optimalna dužina trajanja terapije bisfosfonatima u lečenju osteoporoze. Potrebu za kontinuiranom terapijom treba reevaluirati periodično na osnovu procene koristi i mogućih rizika primene ibandronske kiseline, kod svake pacijentkinje pojedinačno, naročito nakon 5 ili više godina primene.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Injekcije ibandronske kiseline se ne preporučuju za primenu kod pacijentkinja koje imaju vrednost kreatinina u serumu veću od 200 mikromola/L (2,3 mg/dL) ili kod kojih je klirens kreatinina (mereni ili procenjeni) manji od 30 mL/min, zbog ograničenih kliničkih podataka dobijenih iz studija sa ovakvim pacijentkinjama (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijentkinja sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, kada je vrednost kreatinina u serumu jednaka ili manja od 200 mikromola/L (2,3 mg/dL) ili kod kojih je klirens kreatinina (mereni ili procenjeni) jednak ili veći od 30 mL/min.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Stariji pacijenti (>65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijska populacija

Primena leka ibandronske kiseline nije relevantna kod dece uzrasta ispod 18 godina, i nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljke *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Način primene:

Za intravensku primenu tokom 15-30 sekundi, na svaka tri meseca.

Neophodno je strogo se pridržavati intravenskog načina primene (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kontraindikacije

- Preosetljivost na ibandronsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*
- Hipokalcemija.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Greške prilikom primene

Potreban je oprez prilikom primene injekcije leka Alvodronic, da se ne bi primenila intraarterijski ili paravenski, što može da dovede do oštećenja tkiva.

Hipokalcemija

Lek Alvodronic, kao i ostali bisfosfonati koji se primenjuju intravenski, može da dovede do prolaznog smanjenja vrednosti kalcijuma u serumu.

Postojeća hipokalcemija se mora korigovati pre započinjanja terapije injekcijama leka Alvodronic. Pre započinjanja terapije injekcijama leka Alvodronic, takođe treba efektivno lečiti i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala.

Sve pacijentkinje moraju da dobiju odgovarajuće dodatne količine kalcijuma i vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući smrtne ishode, prijavljeni su kod pacijentkinja lečenih intravenski primenjenom ibandronskom kiselinom.

Odgovarajuća medicinska podrška i redovno praćenje treba da budu dostupni tokom primene intravenske injekcije leka Alvodronic. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili neke druge teške reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije, intravenska primena se odmah prekida uz iniciranje odgovarajućeg lečenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijentkinje sa pratećim oboljenjima, ili one koji uzimaju i druge lekove koji mogu imati neželjena dejstva na bubrege, potrebno ih je tokom ove terapije redovno kontrolisati u skladu sa dobrom medicinskom praksom.

Usled ograničenog kliničkog iskustva, injekcije ibandronske kiseline se ne preporučuju za primenu kod pacijentkinja koje imaju vrednost kreatinina u serumu iznad 200 mikromola/L (2,3 mg/dL) ili kod kojih je klirens kreatinina manji od 30 mL/min (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije srca

Kod pacijentkinja sa rizikom od srčane insuficijencije treba izbegavati prekomernu hidrataciju.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (engl. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ), prijavljena je veoma retko tokom postmarketinškog praćenja kod pacijentkinja koje su primale ibandronsku kiselinu u terapiji osteoporoze (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Potrebno je odložiti početak terapije ili novi ciklus terapije kod pacijentkinja sa nezaraslim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

Kod pacijentkinja sa istovremeno prisutnim faktorima rizika, pre započinjanja terapije lekom Alvodronic preporučuju se pregled zuba i preventivni stomatološki zahvati, kao i procena odnosa koristi i rizika za svaku pacijentkinju ponaosob.

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

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

Sve pacijentkinje treba podsticati da tokom terapije lekom Alvodronic održavaju dobru oralnu higijenu, da redovno odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome kao što su klaćenje zuba, bol ili oticanje, rane koje ne zarastaju i pojavu iscedka. Dok je pacijentkinja na terapiji, invazivne stomatološke zahvate treba sprovoditi samo nakon pažljivog razmatranja i izbegavati ih u periodu blizu vremena primene leka Alvodronic.

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

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala prijavljena prilikom primene bisfosfonata, uglavnom je povezana sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za nastanak osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala uključuju primenu steroida i hemioterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost nastanka osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala treba razmotriti kod pacijentkinja koje primaju bisfosfonate, a koje imaju simptome koji zahvataju uho, uključujući hronične infekcije uha.

Atipični prelomi femura

Atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture femura su prijavljeni kod terapije bisfosfonatima, primarno kod pacijentkinja koje su na dugotrajnoj terapiji osteoporoze. Ove transversalne ili kratke kose frakture se mogu javiti celom dužinom femura, odmah ispod malog trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog dela.

Ove frakture se javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume i neki pacijentkinje oseću bol u butini ili preponama, često povezan sa nalazom stres fraktura na snimcima, nedeljama ili mesecima pre nego što se javi potpuna fraktura femura. Frakture su često bilateralne; stoga pacijentkinjama koje su pretrpele prelom tela femura, a koje su na terapiji bisfosfonatima, treba pregledati kontralateralni femur. Takođe je prijavljeno slabo zarastanje ovih preloma. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijentkinja sa sumnjom na atipičnu frakturu femura treba razmotriti u toku procene stanja pacijentkinja, a na osnovu procene koristi i rizika primenjene terapije za svaku pacijentkinju pojedinačno.

Tokom terapije bisfosfonatima, pacijentkinjama treba savetovati da prijave bilo koji bol u predelu butine, kuka ili prepona i svaku pacijentkinju koja se javi sa ovakvim simptomima treba pregledati zbog moguće nepotpune frakture femura.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jednom napunjenom injekcionom špricu, tj. suštinski je "bez natrijuma".

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metaboličke interakcije se ne smatraju verovatnima, budući da ibandronska kiselina ne inhibira glavne humane hepatske P450 izoenzime, a pokazano je i da ne indukuje hepatski sistem citohroma P450 kod pacova (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka). Ibandronska kiselina se eliminiše isključivo bubrežnom ekskrecijom i ne podleže biotransformaciji.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Alvodronic je namenjen isključivo za primenu kod žena u postmenopauzi i ne sme se primenjivati kod žena koje su u reproduktivnom periodu.

Nema odgovarajućih podataka o primeni ibandronske kiseline kod trudnica. Ispitivanja na pacovima su pokazala određenu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Nije poznato koliki je potencijalni rizik za primenu kod ljudi. Lek Alvodronic ne treba primenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se ibandronska kiselina izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja na ženama pacova u fazi laktacije pokazala su prisustvo malih koncentracija ibandronske kiseline u mleku nakon intravenske primene. Lek Alvodronic ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline kod ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima na pacovima, pri oralnoj primeni, ibandronska kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na pacovima koji su intravenski primali ibandronsku kiselinu, plodnost je smanjena samo pri velikim dnevnim dozama (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila i prijavljenih neželjenih reakcija, smatra se da ibandronska kiselina nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Najozbiljnije prijavljene neželjene reakcije su anafilaktička reakcija/šok, atipične frakture femura, osteonekroza vilice i zapaljenje oka (videti tekst ispod podnaslova "Opis odabranih neželjenih dejstava" i odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su artralgija i simptomi slični gripu. Ovi simptomi su tipično povezani sa prvom dozom, uglavnom kratko traju, blagog ili umerenog intenziteta i obično prolaze tokom kontinuirane terapije, bez potrebe za korektivnim merama (videti tekst ispod podnaslova *Oboljenje slično gripu*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 1 prikazan je pregled svih poznatih neželjenih reakcija.

Bezbednost oralne primene ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg dnevno procenjivana je kod 1251 pacijentkinja u 4 placebo-kontrolisane kliničke studije, sa najvećim brojem pacijentkinja iz pivotalne trogodišnje kliničke studije o frakturama (MF4411).

U pivotalnoj dvogodišnjoj studiji sprovedenoj kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom (BM16550), pokazano je da je sveukupna bezbednost intravenski primenjene ibandronske kiseline u dozi od 3 mg svaka tri meseca i oralno primenjene ibandronske kiseline u dozi od 2,5 mg jednom dnevno, bila slična. Ukupan udeo pacijentkinja kod kojih su se ispoljile neželjene reakcije iznosio je 26,0% za injekciju ibandronske kiseline u dozi od 3 mg primenjenu svaka tri meseca posle jedne godine, odnosno 28,6% posle dve godine. U većini slučajeva u kojima su se ispoljile neželjene reakcije, nije došlo do obustavljanja terapije.

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije koje se pojavljuju kod žena u postmenopauzi koje primaju injekciju ibandronske kiseline u dozi od 3 mg svaka tri meseca ili ibandronsku kiselinu u oralnoj dozi od 2,5 mg jednom dnevno u fazi III studija BM 16550 i MF 4411 i iz postmarketinškog iskustva.

Klasa Sistema Organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema		egzacerbacija astme	reakcija preosetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja			
Poremećaji oka			zapaljenje oka*†	

Vaskularni poremećaji		flebitis/ tromboflebitis		
Gastrointestinalni poremećaji	gastritis, dispepsija, dijareja, abdominalni bol, mučnina, konstipacija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip		angioedem, oticanje/edem lica, urtikarija	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mijalgija, bol u mišićima i kostima, bol u leđima	bol u kostima	atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza vilice*† osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata) †
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	oboljenje slično gripu*, umor	reakcije na mestu primene injekcije, astenija		

* Za dodatne informacije videti nastavak teksta

† Zabeleženo u postmarketinškom periodu

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oboljenje slično gripu

Oboljenje slično gripu uključuje događaje prijavljene kao reakcija u akutnoj fazi ili simptomi koji uključuju mijalgiju, artralgiju, povišenu telesnu temperaturu, drhtavicu, umor, mučninu, gubitak apetita ili bolove u kostima.

Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni, pretežno kod pacijentkinja sa malignim oboljenjima koje su bile na terapiji lekovima koji inhibiraju resorpciju kostiju, kao što je ibandronska kiselina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni kod primene ibandronske kiseline tokom postmarketinškog praćenja.

Zapaljenje oka

Prilikom primene ibandronske kiseline prijavljeni su slučajevi zapaljenja oka, kao što su uveitis, episkleritis i skleritis. U nekim slučajevima, ove reakcije se nisu povukle dok terapija ibandronskom kiselinom nije prekinuta.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući smrtne ishode, prikazani su kod pacijentkinja koje su bile na terapiji ibandronskom kiselinom, primenjenom intravenski.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih informacija koje se odnose na terapiju predoziranja ibandronskom kiselinom.

Međutim, na osnovu saznanja za ovu klasu jedinjenja, intravensko predoziranje može da dovede do hipokalcemije, hipofosfatemije i hipomagnezemije. Klinički relevantna smanjenja koncentracija kalcijuma, fosfora i magnezijuma u serumu treba korigovati intravenskom primenom kalcijum-glukonata, kalijuma ili natrijum-fosfata, odnosno magnezijum-sulfata.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid;
Sirćetna kiselina, glacijalna;
Natrijum-acetat, trihidrat;
Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Ibandronska kiselina, u obliku rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, ne sme se mešati sa rastvorima koji sadrže kalcijum ili sa drugim lekovima koji se primenjuju intravenski, osim sa onima koji su navedeni u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Rok upotrebe

3 godine

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek Alvodronic ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od bezbojnog stakla tip I, koji sadrži 3 mL rastvora za injekciju, sa gumenim vrhom (tip I), koji je ili neobložen ili obložen filmom od fluoro-smole, i gumenim zatvaračem (tip II) "luer tip".

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjen injekcioni špric sa 3 mL rastvora za injekciju, 1 iglu za injekcije i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada se ovaj lek primenjuje u već postojeću liniju za intravensku infuziju, rastvor za infuziju mora biti ograničen na izotonični rastvor natrijum-hlorida ili 50 mg/mL (5%) rastvor glukoze. Ovo se odnosi i na rastvore koji se koriste za ispiranje leptira i drugog infuzionog pribora.

Svu neiskorišćenu količinu rastvora za injekcije, špric i iglu za injekciju, nakon upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Kada su u pitanju upotreba i odlaganje špriceva i ostalih oštih medicinskih predmeta, treba se strogo pridržavati sledećeg:

- Igle i špriceve nikada se ne smeju ponovo upotrebljavati.
- Sve upotrebljene igle i špriceve odložite u kontejner za oštre predmete (posudu za odlaganje koja pruža zaštitu od uboda).
- Držite ovaj kontejner van domašaja dece.
- Treba izbegavati odlaganje kontejnera za oštre predmete u komunalni otpad.
- Odlaganje kontejnera za oštre predmete izvršite u skladu sa lokalnim propisima ili u skladu sa uputstvima zdravstvenog radnika.