

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronatna kiselina Teva 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete, oblika kapsule s utisnutom oznakom „50“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ibandronatna kiselina Teva indicirana je u odraslih za sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prijelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju Ibandronatnom kiselinom Teva smiju započeti samo liječnici s iskustvom u liječenju zloćudnih bolesti.

Doziranje

Preporučena doza je jedna 50 mg filmom obložena tableta dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} \geq 50$ i < 80 ml/min).

Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} \geq 30$ i < 50 ml/min) preporučena je prilagodba doze na jednu 50 mg filmom obloženu tabletu svaki drugi dan (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) preporučena doza je jedna 50 mg filmom obložena tableta jedanput tjedno. Upute o doziranju vidjeti gore.

Starija populacija (>65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ibandronatne kiseline Teva u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1.i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete Ibandronatne kiseline Teva treba uzimati natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka ili pića. Lijekove i nadomjesne pripravke (uključujući kalcij) također bi trebalo izbjegavati prije uzimanja tableta Ibandronatne kiseline Teva. Nakon uzimanja tablete ne smije se ništa jesti najmanje još sljedećih 30 minuta. Voda se smije uzimati bilo kada za vrijeme trajanja liječenja Ibandronatnom kiselinom Teva (vidjeti dio 4.5). 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.

- Tablete treba progutati cijele uz punu čašu vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju.
- Nakon uzimanja Ibandronatne kiseline Teva bolesnik ne smije leći sljedećih 60 minuta.
- Bolesnik ne smije žvakati, otapati u ustima ni zdrobiti tabletu zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.
- Voda je jedino piće s kojim se Ibandronatna kiselina Teva smije uzimati.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Hipokalcijemija
- Nepravilnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju jednjaka kao što su striktura ili ahalazija
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja barem 60 minuta

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s poremećajima metabolizma kosti i minerala

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito liječiti prije početka terapije Ibandronatnom kiselinom Teva. Za sve je bolesnike važno da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatke kalcija i/ili vitamina D.

Gastrointestinalna iritacija

Peroralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog pojave ovih mogućih iritacija i mogućnosti pogoršanja osnovne bolesti, potreban je oprez kad se Ibandronatna kiselina Teva propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (na primjer Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, upala dvanaesnika ili vrijedovi).

U bolesnika koji peroralno primaju bisfosfonate prijavljeni su štetni događaji kao što su ezofagitis, vrijedovi jednjaka i erozije jednjaka, koji su u nekim slučajevima bili teški i zahtijevali su bolničko liječenje, rijetko s krvarenjem ili strikturom jednjaka ili perforacijom. Rizik od teških štetnih događaja jednjaka 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 trebaju biti oprezni prilikom pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuje na moguću reakciju jednjaka, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva i

potraže liječničku pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, bol iza prsne kosti ili žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice.

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

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.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali Ibandronatnu kiselinu Teva za onkološke indikacije, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

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

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Ibandronatna kiselina Teva 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 Ibandronatna kiselina Teva 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 Ibandronatna kiselina Teva.

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 Ibandronatna kiselina Teva 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 suprotrohanterične i dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporozе. Ti poprečni i kratki kosi lomovi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod malog trohantera pa sve do iznad

suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunog 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 nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakog bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti.

Bubrežna funkcija

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije Ibandronatnom kiselinom Teva. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene za pojedinog bolesnika, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe lijekom Ibandronatna kiselina Teva.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

Nalaže se oprez pri liječenju bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate.

Pomoćna(e) tvar(i)

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije lijek - hrana

Proizvodi koji sadrže kalcij i ostale multivalentne katione (kao što su aluminijski, magnezij i željezo), uključujući mlijeko i hranu, mogu utjecati na apsorpciju tableta Ibandronatne kiseline Teva. Stoga, uzimanje takvih proizvoda, uključujući hranu, mora biti odgođeno najmanje 30 minuta nakon peroralnog uzimanja lijeka.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete Ibandronatne kiseline Teva uzimaju dva sata nakon standardnog obroka. Stoga se uzimanje tableta preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati najmanje još sljedećih 30 minuta nakon uzimanja doze (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

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

H₂-antagonisti ili drugi lijekovi koji povećavaju pH želuca. U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi, intravenski ranitidin uzrokovao je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20% (što je u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline), vjerojatno kao rezultat smanjene kiselosti želuca. No nije potrebna prilagodba doze kad se Ibandronatna kiselina Teva primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane 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).

Aminoglikozidi

Potreban je oprez pri primjeni bisfosfonata s aminoglikozidima, budući da obje tvari mogu smanjiti razine kalcija u serumu na dulje vrijeme. Potrebno je obratiti pozornost i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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 Teva 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 Teva se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u 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 na strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Ibandronatna kiselina Teva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na 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). Liječenje je najčešće bilo povezano sa sniženjem razine kalcija u serumu ispod granice normale (hipokalcijemija), praćenim dispepsijom.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 popisane su nuspojave iz 2 pivotalna ispitivanja faze III (Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 286 bolesnika liječena ibandronatnom kiselinom od 50 mg primijenjenom peroralno) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište.

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 prijavljene uz peroralnu primjenu Ibandronatne kiseline

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija			
Poremećaji imunološkog sustava					Preosjetljivost†, bronhospazam†, angioedem†, anafilaktička reakcija/šok†*	egzacerbacija astme
Poremećaj metabolizma i prehrane		Hipokalcijemija*				
Poremećaji živčanog sustava			Parestezija, disgeuzija (poremećaj okusa)			
Poremećaji oka				Upala oka†*		
Poremećaji probavnog sustava		Upala jednjaka, bol u abdomenu, dispepsija, mučnina	Krvarenje, vrijed na dvanaesniku, gastritis, disfagija, suha usta			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Svrbež		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Atipične suptrahantaričke i dijafizealne frakture femura†	Osteonekroza čeljusti†*, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)†	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Azotemija (uremija)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija	Bolovi u prsima, bolest slična gripi, slabost, bol			
Pretrage			Povećana razina paratiroidnog hormona u krvi			

*Vidjeti dodatne informacije niže

† Identificirano u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište.

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcemija

Smanjeno izlučivanje kalcija putem bubrega može biti praćeno padom razine fosfata u krvi, što ne zahtjeva terapijske mjere. Razine kalcija u serumu mogu pasti do hipokalcemičnih vrijednosti.

Osteonekroza čeljusti

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

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka, poput uveitisa, episkleritisa i skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima ovi simptomi se nisu povukli sve do prekida primjene ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika 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 Teva. Predoziranje peroralnim putem može rezultirati poremećajima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, primjerice iritacijom želuca, žgaravicom, ezofagitisom, gastritisom ili vriedom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se Ibandronatna kiselina Teva vezala. Zbog opasnosti od iritacije jednaka 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

Ibandronatna kiselina pripada u skupinu bisfosfonata, tvari koji djeluju specifično na kosti. Njihovo selektivno djelovanje na koštano tkivo temelji se na visokom afinitetu bisfosfonata prema mineralima koji se nalaze u kostima. Bisfosfonati djeluju tako što inhibiraju aktivnosti osteoklasta, iako točan mehanizam djelovanja još uvijek nije jasan.

In vivo, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno inducirano uništavanje kosti uzrokovano zaustavljanjem gonadnih funkcija, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Inhibicija endogene resorpcije kosti dokazana je i u kinetskim ispitivanjima s ⁴⁵Ca te otpuštanjem radioaktivnog tetraciklina prethodno ugrađenog u skelet.

Pri dozama koje su bile znatno veće od farmakološki učinkovitih doza, ibandronatna kiselina nije imala

utjecaja na mineralizaciju kostiju.

Resorpcija kostiju uzrokovana zloćudnom bolesti karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju koja nije uravnotežena s odgovarajućim formiranjem kostiju. Ibandronatna kiselina selektivno inhibira aktivnost osteoklasta, smanjujući resorpciju kostiju i time smanjuje koštane komplikacije zloćudnih bolesti.

Klinička ispitivanja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama pokazala su da postoji inhibitoryni učinak na osteolizu kostiju ovisan o dozi, izražen biljezima resorpcije kostiju, te učinak na koštane promjene ovisan o dozi.

Prevenција koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama davanjem tableta ibandronatne kiseline od 50 mg ocijenjena je u dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja faze III u trajanju od 96 tjedana. Bolesnice s rakom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama randomizirane su za primanje placeba (277 bolesnica) ili 50 mg ibandronatne kiseline (287 bolesnica). Rezultati tih ispitivanja sažeti su niže.

Primarne mjere ishoda djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je određivanje stope razdoblja s morbiditetom kostiju (SMPR; engl. *skeletal morbidity period rate*). To je bila ukupna mjera ishoda u sklopu koje su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SRE = engl. *skeletal related events*):

- radioterapija kostiju radi liječenja prijeloma/mogućih prijeloma,
- operacija kostiju zbog liječenja prijeloma,
- prijelomi kralježnice,
- drugi prijelomi osim kralježnice.

Analiza SMPR bila je vremenski prilagođena i uzimala je u obzir mogućnost da bi jedan ili više događaja u razdoblju od 12 tjedana mogli biti povezani. Događaji koji su se ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tijekom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost ibandronatne kiseline 50 mg peroralno u odnosu na placebo u pogledu smanjivanja SRE, mjereno SMPR-om ($p=0,041$). U usporedbi s placebo grupom, u bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom rizik od razvoja SRE bio je za 38% manji (relativni rizik 0,62; $p=0,003$). Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Svi događaji vezani uz kosti (SRE)		
	Placebo n=277	Ibandronatna kiselina 50 mg n=287	p-vrijednost
SMPR (po bolesnik-godini)	1,15	0,99	p=0,041
Relativni rizik SRE	-	0,62	p=0,003

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

Ibandronatna kiselina 50 mg je u usporedbi s placebo pokazala statistički značajno poboljšanje rezultata kod boli u kostima. Smanjenje boli bilo je tijekom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom uporabom analgetika, u usporedbi s placebo. Pogoršanje kvalitete života i općeg stanja prema WHO, bilo je znatno manje u bolesnika liječenih ibandronatnom kiselinom nego u bolesnika koji su primali placebo. Koncentracije biljega resorpcije kostiju CTx (C-terminalni telopeptid otpušten iz kolagena tipa I) u urinu bile su znatno smanjene u grupi koja je primala ibandronatnu kiselinu u usporedbi s placebo grupom. Ovo smanjivanje razina CTx u urinu bitno korelira s primarnom mjerom ishoda djelotvornosti SMPR (Kendall-tau-b ($p<0,001$)). Sažetak sekundarnih rezultata djelotvornosti prikazan je u tablici 3.

Tablica 3 Sekundarni rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Placebo n=277	Ibandronatna kiselina 50 mg n=287	p-vrijednost
Bol u kostima *	0,20	-0,10	p=0,001
Uzimanje analgetika *	0,85	0,60	p=0,019
Kvaliteta života *	-26,8	-8,3	p=0,032
Opće stanje prema WHO *	0,54	0,33	p=0,008
CTX u urinu **	10,95	-77,32	p=0,001

* Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

** Medijan vrijednosti promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Sigurnost i djelotvornost ibandronatne kiseline u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu probavne cijevi je brza. 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 je iznosila oko 0,6%. Apsorpcija je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s 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 primijenili natašte. Ako se uzima 30 minuta prije jela, smanjenje bioraspoloživosti iznosi otprilike 30%. Ako se ibandronatna kiselina uzme 60 minuta prije jela, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete ibandronatne kiseline uzimaju 2 sata nakon standardnog obroka. Stoga se uzimanje tableta preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati još barem 30 minuta nakon uzimanja doze (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Nakon početne sistemske ekspozicije, ibandronatna kiselina se brzo veže za kost ili se izlučuje u urin. U ljudi, prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dospjeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Vežanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 87% pri terapijskim koncentracijama, i stoga interakcija s drugim lijekovima zbog istiskivanja nije vjerojatna.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Apsorbirana frakcija ibandronatne kiseline se iz cirkulacije uklanja putem koštane apsorpcije (procijenjeno na 40-50%), a ostatak se nepromijenjen izlučuje putem bubrega. Neapsorbirana frakcija ibandronatne kiseline se nepromijenjena uklanja stolicom.

Raspon opaženih prividnih poluživota širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividni krajnji poluživot u načelu ima raspon od 10 do 60 sati. Početne vrijednosti u plazmi, međutim, brzo padaju,

dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske ili peroralne primjene.

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

Čini se da put eliminacije 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 skupinama

Spol

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

Rasa

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izloženost ibandronatnoj kiselini u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega povezana je s klirensom kreatinina (CLcr). Bolesnici s teškim oštećenjima bubrega (CLcr \leq 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan, imali su dvostruko do trostruko više koncentracije u plazmi od osoba s normalnom funkcijom bubrega (CLcr \geq 80 ml/min). Ukupni klirens ibandronatne kiseline bio je smanjen na 44 ml/min u bolesnika s teškim oštećenjima bubrega, u usporedbi sa 129 ml/min kod osoba s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega (CLcr \geq 50 i $<$ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s umjerenim (CLcr \geq 30 i $<$ 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (CLcr $<$ 30 ml/min) preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem 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 jetre. Nadalje, budući da pri terapijskim koncentracijama vezanje ibandronatne kiseline za proteine plazme iznosi otprilike 87%, nije vjerojatno da će hipoproteinemija u bolesnika s teškom bolešću jetre dovesti do klinički značajnih povećanja koncentracije slobodne ibandronatne kiseline u plazmi.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

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 odjeljak o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni ibandronatne kiseline u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima učinci su zamijećeni samo pri izloženosti lijeku znatno višoj od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubreg je identificiran kao primarni ciljni organ systemske toksičnosti.

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi kancerogenog potencijala. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza učinka ibandronatne kiseline na genetsku aktivnost.

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena intravenski ili peroralno. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećani gubitak prije implantacije pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina 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) i uključivale su smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija), povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda) te abnormalnosti zubi u F1 potomstvu štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
povidon K-30
krospovidon (vrste A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina

Film ovojnica:

Opadry white YS-1-7003
titanijev dioksid (E 171)
hipromeloza
makrogol 400
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 ili 84 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar/PVC //aluminij blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/642/001 28 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar/PVC //aluminij blisteru, u kutiji.
EU/1/10/642/002 84 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar/PVC //aluminij blisteru, u kutiji.

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronatna kiselina Teva 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „1150“ 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 ustanovljena.

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.

Ibandronatnu kiselinu Teva treba uzeti nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i 1 sat prije uzimanja prve hrane ili pića (osim obične vode) na početku dana (vidjeti dio 4.5) te drugih oralnih lijekova ili nadomjesnih preparata (uključujući kalcij).

Ako se preskoči jedna doza, bolesnici trebaju uzeti jednu tabletu Ibandronatne kiseline Teva od 150 mg ujutro nakon što se toga prisjete, osim ako bi prema rasporedu sljedeću dozu trebali uzeti unutar narednih sedam dana. Bolesnici bi se potom trebali vratiti uzimanju svoje doze jedanput mjesečno prema prvotnom rasporedu.

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

Ne smiju se uzeti dvije tablete u istom tjednu.

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

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, čiji je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija (>65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

- Tabletu treba progutati cijelu uz čašu obične vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju. Ne smije se koristiti voda s visokom koncentracijom kalcija. U slučaju zabrinutosti zbog potencijalno visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda) preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.
- Nakon uzimanja Ibandronatne kiseline Teva bolesnik ne smije leći sljedećih sat vremena.
- Voda je jedino piće s kojim se Ibandronatna kiselina Teva smije uzimati.
- Bolesnici ne smiju žvakati ili otapati u ustima tablete zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Hipokalcijemija.
- Nepravilnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju jednjaka kao što su strikture ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja barem 60 minuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Postojeća hipokalcijemija mora se korigirati prije početka terapije Ibandronatnom kiselinom Teva. Ostali poremećaji koštanog i mineralnog metabolizma trebaju se također učinkovito liječiti. Odgovarajući unos kalcija i vitamina D važan je u svih bolesnika.

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 Ibandronatna kiselina Teva 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 trebaju biti oprezni prilikom pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuje na moguću reakciju jednjaka, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva i potraže liječničku pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, retrosternalna bol, žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice.

Dok u kontroliranim 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 povezani s gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri istodobnom peroralnom liječenju.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali lijek Ibandronatna kiselina Teva za liječenje osteoporoze, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

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

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Ibandronatna kiselina Teva 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 Ibandronatna kiselina Teva 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 Ibandronatna kiselina Teva.

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 Ibandronatna kiselina Teva 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 suptrhanteričke i dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi lomovi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunog 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 nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakog bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog kliničkog iskustva, Ibandronatna kiselina Teva ne preporučuje se u bolesnika čiji je klirens kreatinina ispod 30 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Pomoćna(e) tvar(i)

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija lijek-hrana

Bioraspoloživost peroralno uzete ibandronatne kiseline općenito je smanjena u prisutnosti hrane. Osobito proizvodi koji sadrže kalcij i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo), uključujući mlijeko, često mogu utjecati na apsorpciju Ibandronatne kiseline Teva, što je u skladu s podacima iz ispitivanja provedenih u životinja. Bolesnici bi stoga Ibandronatnu kiselinu Teva trebali uzimati nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i trebali bi gladovati još 1 sat nakon uzimanja Ibandronatne kiseline Teva (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

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

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

Nadomjesci kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) mogu utjecati na apsorpciju Ibandronatne kiseline Teva. Bolesnici stoga ne bi smjeli uzimati druge peroralne lijekove barem 6 sati prije niti 1 sat nakon uzimanja Ibandronatne kiseline Teva.

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

14% od više od 1500 bolesnika uključenih u ispitivanje BM 16549 u kojem su se uspoređivali mjesečni i dnevni režimi doziranja ibandronatne kiseline nakon jedne godine koristilo je histaminske (H₂) blokatore ili inhibitore protonske pumpe, odnosno 18% nakon dvije godine. Među ovim bolesnicima,

incidencija nuspojava u obliku poremećaja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno bila je slična onoj u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput 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, budući da je to povećanje u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline, prilagodba doze nije potrebna kada se Ibandronatna kiselina Teva primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ibandronatna kiselina Teva 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 u štakora pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ibandronatna kiselina Teva ne smije se koristiti u trudnoći.

Dojenje

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

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Ibandronatna kiselina Teva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na 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 artralgijska 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 cjeloviti 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).

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

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave koje se pojavljuju u žena u postmenopauzi koje primaju tablete ibandronatne kiseline 150 mg 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†, multififormni eritem†, bulozni dermatitis†
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima, muskuloskeletalna ukočenost	Bol u leđima	Atipične suprohanteričke i dijafizealne frakture femura†	Osteonekroza čeljusti *†, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)†
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bolest slična gripi *	Umor		

*za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

† zabilježeno nakon stavljanja lijeka 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 refluksum 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 apetita ili bol u kostima.

Osteonekroza čeljusti

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

Upala oka

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

Anafilaktička reakcija/šok

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika 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 slučajevima predoziranja Ibandronatnom kiselinom Teva.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, predoziranje peroralnim putem može rezultirati nuspojavama gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. iritacijom želuca, dispepsijom, ezofagitisom, gastritisom ili ulkusom) ili hipokalcijemijom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se Ibandronatna kiselina Teva vezala, a nuspojave treba liječiti simptomatski. Zbog opasnosti od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a bolesnik mora cijelo vrijeme ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05B A06

Mehanizam djelovanja

Ibandronatna kiselina je visoko potentan bisfosfonat iz skupine bisfosfonata koji sadrže dušik, koji selektivno djeluje na koštano tkivo i ciljano inhibira aktivnost osteoklasta bez izravnog učinka na

formiranje kosti. Ne interferira s aktivacijom osteoklasta. U postmenopauzalnih žena ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma smanjujući povećanu koštanu pregradnju na premenopauzalne vrijednosti.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzorastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama. Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko potentan inhibitor osteoklastične aktivnosti. Za štakore u rastu ne postoje dokazi o oštećenoj mineralizaciji, čak i pri dozama 5000 puta većima od doze potrebne za liječenje osteoporoze.

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

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

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

Klinička djelotvornost

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

Ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno

Mineralna gustoća kosti (BMD *Bone mineral density*)

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

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

Nadalje, ibandronatna kiselina 150 mg jedanput mjesečno dokazano je bolja od ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno u povećavanju BMD lumbalne kralježnice u prospektivno planiranoj analizi nakon jedne godine, $p=0,002$, i nakon dvije godine, $p<0,001$.

Nakon jedne godine (primarna analiza) u 91,3% ($p=0,005$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno došlo je do povećanja BMD lumbalne kralježnice više ili jednako početnoj vrijednosti (BMD responderi) u usporedbi s 84% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine, odgovorilo je 93,5% ($p=0,004$) bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno 86,4% onih koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

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

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

Biokemijski biljezi koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razina serumskog CTX primijećena su pri mjerenjima u svim vremenskim razdobljima, tj. nakon 3, 6, 12 i 24 mjeseca. Nakon jedne godine (primarna analiza) medijan relativne vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti iznosio je -76% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno -67% za ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine medijan relativne vrijednosti promjene iznosio je -68% za ibandronatnu kiselinu 150 mg jedanput mjesečno, odnosno -62% za ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

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

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

Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno

U inicijalnom trogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) dokazano je da postoji statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka utvrđenih rendgenski, morfometrički i klinički (tablica 3). U ovom ispitivanju, ibandronatna kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg jedanput dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni režim primjene. Ibandronatna kiselina se uzimala 60 minuta prije uzimanja prvog obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su bile uključene žene od 55 do 80 godina koje su bile u postmenopauzi najmanje pet godina i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio od 2 do 5 SD manje od premenopausalne srednje vrijednosti (T- vrijednost) na barem jednom kralješku [L1-L4], a koje su imale od jednog do četiri postojeća prijeloma kralježaka. Sve su bolesnice primale 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno. Djelotvornost je procjenjivana u 2928 bolesnika. Ibandronatna kiselina 2,5 mg primijenjena dnevno pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka. Takvo je liječenje smanjilo pojavu novih rendgenskih vidljivih prijeloma kralježaka za 62% ($p=0,0001$) u razdoblju od tri godine, koliko je trajalo ispitivanje. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61% nakon dvije godine ($p=0,0006$). Nije otkrivena statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja ($p=0,056$). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromijenjen za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog učinka tijekom vremena. Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka također je znatno smanjena i to za 49% ($p=0,011$). Značajan učinak na prijelome kralježaka dodatno ukazuje i statistički značajno smanjenje gubitka visine u usporedbi s placebom ($p<0,0001$).

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

	Placebo (n=974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg 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 ibandronatnom kiselinom dodatno je procijenjen analizom populacijske podskupine bolesnika čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5. Smanjenje rizika prijeloma kralježaka odgovaralo je smanjenju zamijećenom u ukupnoj populaciji.

Tablica 4: 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 ukupnoj populaciji bolesnika ispitivanja MF4411 nije uočeno smanjenje broja nevertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronata djelotvorna u visokorizičnoj populacijskoj podskupini (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0), u kojoj je primijećeno smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma za 69%.

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

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom od 5,3 % i 6,5 % naspram početnih vrijednosti. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnim vrijednostima iznosila su 2,8 % za vrat bedrene kosti, 3,4 % za cijeli kuk i 5,5 % za trohanter. Biokemijski biljezi koštane pregradnje (kao što je CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja do premenopauzalnih razina te su dosegli najviše sniženje tijekom 3 do 6 mjeseci. Klinički značajno smanjenje biokemijskih biljega koštane resorpcije od 50 % primijećeno je već mjesec dana nakon početka liječenja ibandronatnom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Nakon prekida liječenja došlo je do vraćanja na patološke vrijednosti povećane resorpcije kosti koje su postojale prije liječenja, koje su povezane s osteoporozom u postmenopauzi. Histološka analiza biopsije kostiju nakon dvije i tri godine liječenja žena u postmenopauzi pokazala je da je kost normalne kvalitete i bez znakova poremećaja mineralizacije.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2 i dio 5.2)

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primarni farmakološki učinci ibandronatne kiseline na kost nisu izravno vezani uz stvarne koncentracije u plazmi, kao što su to pokazala razna ispitivanja u životinja i ljudi.

Apsorpcija

Apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu probavne cijevi vrlo je brza nakon peroralne primjene, dok se koncentracija u plazmi povećava proporcionalno dozi 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 1 sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost bila je oko 0,6%. Stopa apsorpcije je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s vodom). Bioraspoloživost je smanjena za otprilike 90% kada se ibandronatna kiselina primjenjuje uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživosti opaženom u ispitanika koji su je primijenili natašte. Ako se ibandronatna kiselina uzima 60 minuta prije prvog obroka u danu, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti. Bioraspoloživost i povećanje BMD smanjuju se ako se hrana ili piće uzimaju prije nego prođe 60 minuta od primjene ibandronatne kiseline.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronatna kiselina se vrlo brzo veže uz kost ili se izlučuje u urin. U ljudi, prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, dok se količina doze koja dospijeva do kosti procjenjuje na 40-50% cirkulirajuće doze. Vežanje na proteine plazme iznosi otprilike 85% do 87% (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka) i stoga je mala vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Apsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije koštanom apsorpcijom (procijenjeno na 40-50% u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega. Neapsorbirani udio ibandronatne kiseline eliminira se nepromijenjen stolicom.

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

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

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

Farmakokinetika posebnih skupina

Spol

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

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između azijskih i bijelaca prilikom izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} jednak ili veći od 30 ml/min), kao što pokazuje studija BM 16549, u kojoj je većina bolesnika imala blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega.

Ispitanici s teškim zatajenjem bubrega (CL_{cr} manji od 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 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupni, bubrežni i nebubrežni klirens smanjili su se za 67%, 77% odnosno 50%. Unatoč tome nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti. Ibandronatna kiselina se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog ograničenih kliničkih iskustava (vidjeti dijelove 4.2 i dio 4.4). Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline nisu određivana u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega koji nisu na hemodijalizi. Nisu poznata farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline u ovih bolesnika te se ibandronatna kiselina ne bi smjela 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, koja se ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i unosom u kosti. Stoga, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

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

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2 i dio 5.1)

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi kancerogenog potencijala. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza genetske aktivnosti ibandronatne kiseline.

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne toksičnosti za plod ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena peroralno niti je bilo nuspojava vezanih uz razvoj u F₁ potomstva štakora pri izloženosti dozi dobivenoj ekstrapolacijom barem 35 puta većoj od maksimalno dopuštene izloženosti u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećane preimplantacijske gubitke pri razinama doza od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenskim putem, ibandronatna kiselina je smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne

kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključuju smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaje 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 K-30
krosopovidon (vrste A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina

Ovojnica tablete:

Opadry white YS-1-7003
titanijev dioksid (E 171)
hipromeloza
makrogol 400
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ili 3 filmom obložene tablete u PVC/Aclar/PVC//aluminij blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/642/003 1 filmom obložena tableta u PVC/Aclar/PVC//aluminij blisteru, kutiji

EU/1/10/642/004 3 filmom obložene tablete u PVC/Aclar/PVC//aluminij blisteru, kutiji

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305
747 70 Opava-Komarov
Češka Republika

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Ibandronatna kiselina Teva 50 mg: lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

Ibandronatna kiselina Teva 150 mg: Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronatna kiselina Teva 50 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne otapajte u ustima, ne žvačite i ne drobite tablete.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/642/001	28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/642/002	84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ibandronatna kiselina Teva 50 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronatna kiselina Teva 50 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Ćet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronatna kiselina 150 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

1 filmom obložena tableta
3 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne otapajte u ustima, ne žvačite i ne drobite tabletu.

Jedna tableta mjesečno.

Zabilježite datum kada uzimate vašu tabletu.

Mjesec 1 __ / __ / __

Mjesec 2 __ / __ / __

Mjesec 3 __ / __ / __

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/642/003 1 filmom obložena tableta
EU/1/10/642/004 3 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ibandronatna kiselina Teva 150 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ibandronatna kiselina Teva 150 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pakovanje od 3 filmom obložene tablete

Mjesec 1

Mjesec 2

Mjesec 3

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ibandronatna kiselina Teva 50 mg filmom obložene tablete ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ibandronatna kiselina Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva
3. Kako uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ibandronatnu kiselinu Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ibandronatna kiselina Teva i za što se koristi

Ibandronatna kiselina Teva sadrži djelatnu tvar ibandronatnu kiselinu. Ona pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati.

Ibandronatna kiselina Teva je namijenjena liječenju odraslih bolesnika i biti će Vam propisana ako imate rak dojke koji se proširio na Vaše kosti (što se naziva koštane „metastaze“).

- Pomaže spriječiti prijelome Vaših kostiju (frakture).
- Pomaže spriječiti druge poteškoće s kostima koje bi mogle zahtijevati operaciju ili radioterapiju.

Ibandronatna kiselina Teva djeluje tako što smanjuje gubitak kalcija iz kostiju. To pomaže zaustaviti slabljenje Vaših kostiju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva

Nemojte uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate probleme s jednjakom (ezofagusom), kao što su suženje ili teškoće prilikom gutanja
- ako ne možete stajati ili uspravno sjediti neprekidno barem jedan sat (60 minuta)
- ako imate ili ste ikada imali nisku razinu kalcija u krvi.

Ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati ovaj lijek. Ukoliko niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja Ibandronatne kiseline Teva.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali Ibandronatnu kiselinu Teva za liječenje stanja povezanih s rakom nakon njezina stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego započnete liječenje obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Ibandronatna kiselina Teva obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Ibandronatna kiselina Teva.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjetka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego nego uzmete Ibandronatnu kiselinu Teva:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na druge bisfosfonate
- ako imate problema s gutanjem ili probavom.
- ako imate visoke ili niske razine vitamina D ili drugih minerala
- ako imate problema s bubrezima.

Mogu se javiti iritacija, upala ili vrijed jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem (ezofagus), često sa simptomima jake boli u prsima, jake boli nakon gutanja hrane i/ili pića, jake mučnine ili povraćanja, osobito ako ne popijete punu čašu vode i/ili ako legnete unutar jednog sata nakon uzimanja lijeka Ibandronatna kiselina Teva. Ako se ovi simptomi pojave, prekinite uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva i odmah se obratite svom liječniku (vidjeti dijelove 3 i 4).

Djeca i adolescenti

Ibandronatna kiselina Teva ne se smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Ibandronatna kiselina Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ibandronatna kiselina Teva može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje Ibandronatne kiseline Teva.

Posebno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate neke od sljedećih lijekova:

- nadomjesne pripravke kalcija, magnezija, željeza ili aluminija

- acetilsalicilatnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) kao što su, ibuprofen i naproksen. To je važno stoga što i NSAIL i Ibandronatna kiselina Teva mogu uzrokovati nadražaj želuca i crijeva
- injekcije antibiotika iz skupine aminoglikozida, poput gentamicina. To je važno stoga što
- aminoglikozidi i Ibandronatna kiselina Teva mogu smanjiti razine kalcija u krvi.

Uzimanje lijekova za smanjenje kiseline u želucu poput cimetidina i ranitidina može neznatno povećati učinak Ibandronatne kiseline Teva.

Ibandronatna kiselina Teva s hranom i pićem

Nemojte uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva s hranom ili nekim drugim pićem osim vodom jer hrana ili druga pića smanjuju djelotvornost lijeka (vidjeti dio 3).

Ibandronatnu kiselinu Teva uzmite najmanje 6 sati nakon zadnjeg obroka, pića ili nekog drugog lijeka ili dodatka (primjerice proizvoda koji sadržavaju kalcij (mlijeko), aluminijski magnezij i željezo), osim vode. Nakon što ste uzeli tabletu, pričekajte najmanje 30 minuta. Tek tada možete jesti ili piti, odnosno uzeti neki drugi lijek ili dodatak (vidjeti dio 3).

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili ako dojite. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete upravljati vozilima i strojevima jer se očekuje da Ibandronatna kiselina Teva ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Obratite se svom liječniku najprije ako želite voziti, upravljati vozilima ili alatima.

Ibandronatna kiselina Teva sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva

Uvijek uzmite Ibandronatnu kiselinu Teva točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite tabletu najmanje 6 sati nakon što ste posljednji puta uzeli hranu, piće ili bilo koje druge lijekove ili nadomjeske, osim vode. Ne smije se uzimati voda s velikom koncentracijom kalcija.

Ukoliko postoji zabrinutost zbog potencijalno visokih razina kalcija u vodovodnoj vodi, preporuča se koristiti flaširanu vodu s niskim sadržajem minerala.

Za vrijeme liječenja Ibandronatnom kiselinom Teva, liječnik će Vam vjerojatno provoditi redovite krvne pretrage kako bi provjerio da li primete odgovarajuću dozu lijeka.

Uzimanje ovog lijeka

Važno je da Ibandronatnu kiselinu Teva uzimate u pravo vrijeme i na pravi način jer može izazvati iritaciju, upalu ili vrijed jednjaka (ezofagusa).

To možete spriječiti tako da se pridržavate sljedećih uputa:

- Uzmite tablete ujutro odmah nakon ustajanja, prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka, pića, drugih lijekova ili nadomjesnih pripravaka.

- Uzmite tabletu Ibandronatne kiseline Teva samo uz punu čašu vode (oko 200 ml). Nemojte uzimati tabletu ni s jednim drugim pićem osim vode.
- Progutajte tabletu cijelu. Nemojte žvakati, otapati u ustima niti drobiti tabletu. Nemojte dopustiti da Vam se tableta otapa u ustima.
- Nakon uzimanja tablete pričekajte barem 30 minuta. Nakon toga možete uzeti svoj prvi jutarnji obrok, piće i druge lijekove ili nadomjesne pripravke.
- Budite u uspravnom položaju (sjedeći ili stojeći) dok uzimate tabletu te još jedan sat (60 minuta) nakon uzimanja tablete. U suprotnom, dio lijeka vam se može vratiti u jednjak (ezofagus).

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena doza Ibandronatne kiseline Teva je jedna tableta dnevno. Ako imate blage probleme s bubrezima, Vaš vam liječnik može smanjiti dozu na jednu tabletu svaki drugi dan. Ako imate tešku bolest bubrega liječnik vam može smanjiti dozu na jednu tabletu tjedno.

Ako uzmete više Ibandronatne kiseline Teva nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Prije nego krenete popijte punu šalicu mlijeka. Ne izazivajte povraćanje. Nemojte leći.

Ako ste zaboravili uzeti Ibandronatnu kiselinu Teva

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako uzimate jednu tabletu dnevno, preskočite propuštenu dozu. Nakon toga sljedeći dan nastavite kao i obično. Ako uzimate jednu tabletu svaki drugi dan ili jednom tjedno, upitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Ako prestanete uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva

Uzimajte Ibandronatnu kiselinu Teva tijekom čitavog razdoblja koje Vam je propisao liječnik jer djeluje samo ako se uzima čitavo vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Često (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba):

- mučnina, žgaravica i nelagoda pri gutanju (upala jednjaka)

Manje često (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 osoba)

- jaka bol u trbuhu. To može biti znak krvarenja čira u početnom dijelu crijeva (dvanaesniku) ili upale želuca (gastritis)

Rijetko (mogu se javiti u najviše 1 na 1 000 osoba)

- bol u oku ili upala oka koji ne prestaju
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neubičajenog prijeloma bedrene kosti.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u najviše 1 na 10 000 osoba)

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. odumiranja koštanog tkiva).

- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.
- svrbež, oticanje lica, usana, jezika i grla, uz otežano disanje. Možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju koja može biti opasna po život.
- teške kožne nuspojave

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- napadaj astme

Ostale moguće nuspojave

Često (javljaju se kod manje od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu, probavne smetnje
- smanjena razina kalcija u krvi
- slabost.

Manje često (javljaju se kod manje od 1 na 100 osoba)

- bol u prsima
- svrbež ili trnci kože (parestezija)
- simptomi slični gripi, opće loše osjećanje ili bol
- suha usta, čudan okus u ustima ili otežano gutanje
- anemija
- visoke razine ureje i visoke razine hormona paratiroidne žlijezde u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ibandonatnu kiselinu Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ibandronatna kiselina Teva sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, povidon K-30, krospovidon (vrste A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, stearatna kiselina.
- ovojnica tablete: titanijev dioksid (E171), hipromeloza, makrogol 400, polisorbat 80

Kako Ibandronatna kiselina Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Ibandronatna kiselina Teva filmom obložene tablete-su bijele, bikonveksne tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „50“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

- Ibandronatna kiselina Teva dostupna je u pakovanju od 28 tableta ili 84 tablete u PVC/Aclar/PVC //aluminij blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29/305,
747 70 Opava-Komarov
Češka Republika

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Malta

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ibandronatna kiselina Teva 150 mg filmom obložene tablete ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ibandronatna kiselina Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva
3. Kako uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ibandronatnu kiselinu Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ibandronatna kiselina Teva i za što se koristi

Ibandronatna kiselina Teva pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati. Sadrži djelatnu tvar ibandronatnu kiselinu.

Ibandronatna kiselina Teva može zaustaviti gubitak kosti sprečavajući veći gubitak kosti i povećavajući masu kosti u većine žena koje je primjenjuju, čak i ako ne vide ili ne osjećaju razliku. Ibandronatna kiselina Teva može smanjiti rizik za prijelom kostiju (fraktura). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost u smanjenju prijeloma kuka nije pokazana.

Ibandronatna kiselina Teva Vam je propisana za liječenje postmenopauzalne osteoporoze jer imate povećani rizik od prijeloma. Osteoporoza je bolest koja dovodi do stanjenja i slabljenja kosti, a uobičajena je u žena u postmenopauzi. Nakon menopauze jajnici prestaju proizvoditi ženski hormon estrogen, koji pomaže očuvanju zdravog skeleta.

Što žena ranije uđe u menopauzu, rizik od osteoporoze je veći.

Ostali faktori koji mogu povećati rizik od osteoporoze su:

- nedovoljno kalcija i vitamina D u prehrani
- pušenje ili prekomjerno konzumiranje alkohola
- nedovoljno kretanja ili nedostatak drugih tjelesnih aktivnosti
- oboljeli od osteoporoze u obitelji.

Zdrav način života pomaže Vam da imate maksimalnu korist od Vašeg liječenja. Takav način obuhvaća:

- uravnoteženu prehranu bogatu kalcijem i vitaminom D
- kretanje i druge tjelesne aktivnosti
- nepušenje i nekonsumiranje prekomjernih količina alkohola.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ibandronatnu kiselinu Pliva

Nemojte uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate probleme s jednjakom (cijev koja povezuje usta sa želucem), kao što su suženje ili teškoće prilikom gutanja.
- Ako ne možete stajati ili uspravno sjediti neprekidno barem jedan sat (60 minuta).
- **Ako imate ili ste imali u prošlosti nisku razinu kalcija u krvi.** Posavjetujte se s Vašim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali lijek Ibandronatna kiselina Teva za liječenje osteoporoze nakon njegova stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego započnete liječenje obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Ibandronatna kiselina Teva obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Ibandronatna kiselina Teva.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjetka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Neki ljudi trebaju biti osobito oprezni pri uzimanju Ibandronatne kiseline Teva. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Ibandronatnu kiselinu Teva:

- Ako imate poremećaj metabolizma minerala (kao što je nedostatak vitamina D).
- Ako Vam bubrezi ne rade normalno.
- Ako imate problema s gutanjem ili probavom.

Možete osjetiti nadraženost, upalu ili ulceraciju jednjaka, često praćenu jakim boli u prsnoj koži, jakim boli nakon gutanja hrane i/ili pića, jakim mučninom ili povraćanjem, posebno ako Ibandronatnu kiselinu Teva niste popili s punom čašom obične vode i/ili ako ste legli manje od sat vremena nakon uzimanja lijeka. Ako se jave ti simptomi, prestanite uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva i odmah se javite svom liječniku (vidjeti dio 3).

Djeca i adolescenti

Ibandronatnu kiselinu Teva nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Ibandronatna kiselina Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito:

- **dotatke koji sadrže kalcij, magnezij, željezo ili aluminij** jer mogu utjecati na učinke Ibandronatne kiseline Teva.
- acetilsalicilnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) (uključujući ibuprofen, natrij-diklofenak i naproksen) koji mogu nadražiti želudac i crijeva. Ibandronatna kiselina Teva može dovesti do jednake reakcije. Stoga budite osobito oprezni ako tijekom uzimanja Ibandronatne kiseline Teva uzimate i lijekove protiv boli ili upale.

Kada progutate svoju mjesečnu tabletu Ibandronatne kiseline Teva, **pričekajte jedan sat prije uzimanja bilo kojeg drugog lijeka**, uključujući tablete za probavne smetnje te preparate koji sadrže kalcij, ili vitamine.

Ibandronatna kiselina Teva s hranom i pićem

Nemojte uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva s hranom. Ibandronatna kiselina Teva je manje učinkovita ako se uzme s hranom.

Možete piti samo običnu vodu, ali ne druge vrste pića.

Nakon što uzmete Ibandronatnu kiselinu Teva, pričekajte 1 sat prije prvog obroka i daljnih pića (vidjeti dio 3. Kako uzimati ibandronatnu kiselinu Teva).

Trudnoća i dojenje

Ibandronatna kiselina Teva je namijenjena samo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene koje još mogu imati djecu.

Nemojte uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva ako ste trudni ili dojite. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete upravljati vozilima i strojevima jer je za očekivati da Ibandronatna kiselina Teva nema ili ima zanemariv utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

Ibandronatna kiselina Teva sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je jedna tableta Ibandronatne kiseline Teva mjesečno.

Uzimanje vaše mjesečne tablete

Važno je pažljivo se pridržavati sljedećih uputa. One Vam pomažu u pravilnom uzimanju tableta Ibandronatne kiseline Teva i njihovu brzom dolasku u želudac, čime je smanjena mogućnost pojave nadražaja.

- **Uzimajte jednu tabletu Ibandronatne kiseline Teva 150 mg jedanput mjesečno.**
- **Odaberite jedan dan u mjesecu** koji ćete lako zapamtiti. Odaberite ili isti datum (npr. 1. u mjesecu) ili isti dan (npr. prva nedjelja u mjesecu) na koji ćete uzimati tabletu Ibandronatne kiseline Teva. Odaberite datum koji će najbolje odgovarati Vašim uobičajenim navikama.
- Uzmite tabletu Ibandronatne kiseline Teva **najmanje 6 sati nakon zadnjeg** jela ili pića, osim obične vode.
- Tablet u Ibandronatne kiseline Teva uzmite
 - **nakon ustajanja ujutro, te**
 - **prije nego pojedete ili popijete nešto** (na prazan želudac)
- **Progutajte tabletu s punom čašom obične vode** (najmanje 180 ml).

Nemojte uzimati tabletu s vodom koja ima visoku koncentraciju kalcija, voćnim sokom ili bilo kojim drugim pićem. Ako postoji sumnja povezana s potencijalno visokim razinama kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda), preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.

- **Tabletu progutajte cijelu** — nemojte je žvakati, drobiti ili otapati u ustima.
- **Sljedeći sat (60 minuta)** nakon uzimanja tablete
 - **nemojte leći**; ukoliko ne ostanete u uspravnom položaju (stajati ili uspravno sjediti), dio lijeka može se vratiti u jednjak



- **nemojte ništa jesti**



- **nemojte ništa piti** (osim obične vode, ako trebate)
- **nemojte uzimati druge lijekove**
- Nakon jednog sata, možete konzumirati svoje prvo jelo ili piće toga dana. Ako želite, nakon jela možete leći ili uzeti druge lijekove koje morate uzeti.

Nastavljanje uzimanja lijeka Ibandronatna kiselina Teva

Važno je uzimati Ibandronatnu kiselinu Teva svaki mjesec, dok god Vam to propisuje Vaš liječnik. Nakon 5 godina primjene Ibandronatne kiseline Teva posavjetujte se sa svojim liječnikom o tome trebate li ga nastaviti uzimati.

Ako uzmete više Ibandronatne kiseline Teva nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više od jedne tablete, popijte cijelu čašu mlijeka i odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte izazivati povraćanje i nemojte leći jer bi Ibandronatna kiselina Teva mogla nadražiti jednjak.

Ako ste zaboravili uzeti Ibandronatnu kiselinu Teva

- Ako ste zaboravili uzeti tabletu ujutro na odabrani dan, **nemojte uzeti tabletu kasnije toga istog dana.**
- Umjesto toga, provjerite svoj kalendar i utvrdite kada Vam je sljedeća doza na rasporedu:
- **Ako ste zaboravili uzeti tabletu na odabran dan, a sljedeću dozu trebate uzeti za samo 1 do 7 dana...**

Nikada ne smijete uzeti dvije tablete Ibandronatne kiseline Teva u istome tjednu. Pričekajte do datuma uzimanja sljedeće doze označene u Vašem kalendaru i uzmite je kao i obično; zatim ponovno počnite uzimati jednu tabletu jednom mjesečno na onaj dan u mjesecu koji ste označili u kalendaru.

- **Ako ste zaboravili uzeti tabletu na odabran dan, a sljedeću dozu trebate uzeti za više od 7 dana...**
Uzmite jednu tabletu prvo sljedeće jutro nakon što ste se sjetili da ste zaboravili uzeti propisanu dozu; zatim ponovno počnite uzimati jednu tabletu mjesečno na onaj dan u mjesecu koji ste označili u kalendaru.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Razgovarajte odmah s medicinskom sestrom ili liječnikom ako primijetite bilo koju od slijedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- jaka bol u prsima, jaka bol nakon gutanja hrane ili pića, jaka mučnina ili povraćanje, otežano gutanje. Možda imate jaku upalu jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem, možda s ranama i suženjem jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- svrbež, oticanje lica, usana, jezika i grla, uz otežano disanje
- bol u oku ili upala oka koji ne prestaju
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. odumiranja koštanog tkiva)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.
- ozbiljna alergijska reakcija koja može biti opasna po život
- teške kožne nuspojave

Ostale moguće nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- žgaravica, nelagoda pri gutanju, bol u trbuhu (može biti posljedica upale želuca), probavne smetnje, mučnina, proljev (osjetljiva crijeva)
- grčevi mišića, ukočenost zglobova ili udova

- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih simptoma pojača ili traje dulje od nekoliko dana
- osip

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- omaglica
- nadutost (vjetrovi, osjećaj nadimanja)
- bol u leđima
- osjećaj umora i iscrpljenosti
- napadaji astme
- simptomi niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija) uključujući grčeve mišića ili spazme i/ili osjećaj trnaca u prstima ili oko usta.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- upala dvanaesnika (prvog dijela crijeva), koja uzrokuje bol u želucu
- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ibandronatnu kiselinu Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koji više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ibandronatna kiselina Teva sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).
- Drugi sastojci su:
jezgra tablete: celuloza mikrokristalična, povidon K-30, krosповidon (vrste A), bezvodni koloidni silicijev dioksid, stearatna kiselina
ovojnica tablete: titanijev dioksid (E 171), hipromeloza, makrogol 400, polisorbat 80

Kako izgleda Ibandronatna kiselina Teva i sadržaj pakiranja

Ibandronatna kiselina Teva filmom obložene tablete su bijele, bikonveksne tablete u obliku kapsula s utisnutom oznakom „1150“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ibandronatna kiselina Teva dostupna je u pakovanju od 1 ili 3 tablete u PVC/Aclar/PVC //aluminij

blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29/305,
747 70 Opava-Komarov
Češka Republika

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.