

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 1 mg концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула с 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg ибандронова киселина (ibandronic acid), (като натриев монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Iasibon е показан при възрастни за:

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургично лечение) при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без метастази

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Iasibon трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на карциноми.

Дозировка

Профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg, инжектирани интравенозно на всеки 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути. Само при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане трябва да се прилага инфузия с по-кратка (т.е. 15 минути) продължителност. Не са налични данни по отношение на прилагането на инфузия с по-кратка продължителност при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml на минута. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка в раздела „Пациенти с бъбречно увреждане” (вж. точка 4.2) за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с Iasibon пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Трябва да се обърне внимание на тежестта на хиперкалциемията, както и вида на тумора. По правило пациентите с остеолитични костни метастази се нуждаят от по-ниски дози в сравнение с пациентите с хуморален тип хиперкалциемия. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg е достатъчна еднократна доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия

(албумин-коригиран серумен калций <3 mmol/l или <12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните изпитвания е 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

* Забележка: Концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват, както следва:

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} = \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8$$

или

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} = \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калция може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианата на времето до поява на рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18 - 19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до поява на рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се обмисля в случай на рецидивираща хиперкалциемия или при недостатъчна ефикасност.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (CLcr \geq 50 и <80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено (CLcr \geq 30 и < 50 ml/min) или тежко (CLcr <30 ml/min) бъбречно увреждане, лекувани за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 CLcr <80	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 CLcr <50	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
<30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Не е проучвана продължителност на инфузия от 15 минути при пациенти с карцином и креатининов клирънс <50 ml/min.

Популация в старческа възраст (>65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата. (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Липсват данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития – да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа

Само за еднократно приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Трябва да се внимава Iasibon концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хипокалциемия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минералния метаболизъм

Хипокалциемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с Iasibon на метастатично костно заболяване. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Пациентите трябва да приемат допълнително калций и/или витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато Iasibon се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с ибандронова киселина, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Iasibon всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Iasibon.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Iasibon до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бисфосфонати се съобщава за остеоонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеоонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бисфосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури.

Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Пациенти с бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължително лечение с Iasibon. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Iasibon, се препоръчва бъбречната функция, серумният калций, фосфор и магнезий да бъдат мониториращи според клиничната оценка на отделния пациент (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Поради липса на клинични данни, не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Пациенти със сърдечно увреждане

Прекомерната хидратация трябва да се избягва при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

Помощни вещества с известно действие

Iasibon съдържа по-малко от 1 ммол натрий (23 мг) на флакон, тоест практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

При едновременно приложение на бифосфонати с аминогликозиди се препоръчва повишено внимание, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумния калций за продължително време. Трябва да се обърне внимание на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху плъхове са показали известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората. По тази причина Iasibon не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията при лактиращи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Iasibon не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хората. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ибандронова киселина намалява фертилитета. В проучванията при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Iasipon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия най-често се свързва с повишаване на телесната температура. Не толкова често се съобщава за намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия). В повечето случаи не се изисква специфично лечение и симптомите отзвучават след няколко часа/дни.

При профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази лечението най-често се свързва с астения, последвана от повишаване на телесната температура и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от основните проучвания фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти, лекувани с ибандронова киселина 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 152 пациентки, лекувани с ибандронова киселина 6 mg) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системно-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести ($>1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при интравенозно приложение на ибандронова киселина

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция	Цистит, вагинит, орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачествен и, злокачествени и неопределени			Доброкачест вена неоплазма на кожата			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, кръвна дискразия			
Нарушения на имунната система					Свръхчувстви телност†, бронхоспазъм †,ангиоедем†, анафилактичн а реакция/шок† **	Обостряне на астма
Нарушения на ендокринната система		Паратиреои д но нарушение				
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалцие мия**	Хипофосфат емия			
Психични нарушения			Нарушение на съня, тревожност, афективна лабилност			

Нарушения на нервната система		Главоболие, замайване, дисгеузия (промяна на вкуса)	Мозъчно-съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия, периорална парестезия, паросмия			
Нарушения на очите		Катаракта		Очно възпаление†**		
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота			
Сърдечни нарушения		Бедрен блок	Миокардна исхемия, сърдечно-съдово нарушение, сърцебиене			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Фарингит	Белодробен оток, стридор			
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, стомашно-чревна болка, нарушение на зъбите	Гастроентерит, гастрит, язви в устата, дисфагия, хейлит			
Хепатобилиарни и нарушения			Холелитиаза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Нарушение на кожата, екхимоза	Обрив, алопеция		Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Остеоартрит, миалгия, артралгия, ставно нарушение, болка в костите		Атипични субтрохантърни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†**, остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати)†	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Ретенция на урината, бъбречна киста			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Газова болка			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, Грипоподобно заболяване*, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия			
Изследвания		Повишение на гама-ГТ, повишение на креатинина	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаляване на телото			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Нараняване, болка на мястото на инжектиране			

**Вижте допълнителната информация по-долу

†Установени при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване в серумните фосфатни нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Грипоподобно заболяване

Наблюдавано е грипоподобно заболяване с треска, студени тръпки, костна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се изисква специално лечение и симптомите отшумяват след няколко часа/дни.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Iasipon концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е било установено, че бъбреците и черния дроб са таргетни органи за токсичност, бъбречната и чернодробна функция трябва да се мониторира. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06

Ибандроновата киселина принадлежи към групата на бифосфонатите, които действат специфично върху костите. Тяхното селективно действие върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към костните минерали. Бифосфонатите действат като инхибират остеокластната активност, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен.

In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от спиране на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция също е документирано от ⁴⁵ Са кинетични проучвания и чрез освобождаването на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата

киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

Костната резорбция в резултат на злокачествено заболяване се характеризира с прекомерна костна резорбция, която не е балансирана със съответно образуване на костно вещество. Ибандроновата киселина селективно инхибира остеокластната активност, като намалява костната резорбция и по този начин намалява скелетните усложнения от злокачественото заболяване.

Клинични проучвания при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Клиничните проучвания при хиперкалциемия при злокачествено заболяване показват, че инхибиращият ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцирана остеолиза и специално върху тумор-индуцирана хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

В клинични проучвания при пациенти с изходно ниво на албумин-коригиран серумен калций $\geq 3,0$ mmol/l след адекватна рехидратация в препоръчителните терапевтични дозови граници, са получени следните степени на отговор със съответните доверителни интервали.

Доза на ибандроновата киселина	% Пациенти с отговор	90% Доверителен интервал
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

При тези пациенти и дозировки, медианата на времето до постигане на нормокалциемия е 4 до 7 дни. Медианата на времето до поява на рецидив (връщане на албумин-коригиран серумен калций до нива над 3 mmol/l) е 18 до 26 дни.

Клинични проучвания при профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Клиничните проучвания при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази са показали доза-зависим инхибиращ ефект върху костната остеолиза, изразен чрез маркери за костна резорбция и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази с ибандронова киселина 6 mg, приложена интравенозно, е оценена в едно рандомизирано плацебо-контролирано изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с карцином на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани да получават плацебо (158 пациенти) или 6 mg ибандронова киселина (154 пациенти). Резултатите от това проучване са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитването е честотата на период със скелетна морбидност (SMPR). Това е съставна крайна точка, която включва следните събития, свързани със скелета (SREs) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури

- неverteбрални фрактури.

Анализът на SMPR е коригиран за време и се счита, че едно или повече събития, настъпили в период от 12 седмици могат да бъдат потенциално свързани. Ето защо множество събития са преброени само веднъж за целите на анализа. Данните от това изследване показват значително предимство на ибандронова киселина 6 mg за интравенозно приложение спрямо плацебо при намаляване на SREs, измерени чрез коригирана за време SMPR ($p = 0,004$). Броят на SREs също е намалял значимо с ибандронова киселина 6 mg, като е налице 40% намаление на риска от SRE спрямо плацебо (относителен риск 0,6, $p = 0,003$). Резултатите от ефективността са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати от проучването за ефикасността (пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази)

	Всички събития, свързани със скелета (SREs)		
	Плацебо n=158	Ибандронова киселина 6 mg n=154	p-стойност
SMPR (за пациенто-година)	1,48	1,19	p=0,004
Брой на събитията (за пациент)	3,64	2,65	p=0,025
Относителен риск за SRE	-	0,60	p=0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Статистически значимо подобрение на скората на костната болка е показано за интравенозно прилагания ибандронова киселина 6 mg в сравнение с плацебо. Намалението на болката е постоянно под изходното ниво през целия период на изпитването и е придружено от значимо намаление на употребата на аналгетици. Влошаването на качеството на живот е значително по-малко при пациенти, лекувани с ибандронова киселина в сравнение с плацебо. В Таблица 3 са обобщени тези вторични резултати за ефикасност.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациенти с карцином на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n=158	Ибандронова киселина 6 mg n=154	p-стойност
Болка в костите	0,21	-0,28	p<0,001
Употреба на аналгетици*	0,90	0,51	p=0,083
Качество на живот*	-45,4	-10,3	p=0,004

* Средна промяна от изходното ниво до последната оценка.

Наблюдавано е значително понижение на маркерите за костна резорбция в урината (пиридинолин и дезоксипиридинолин) при пациенти, лекувани с ибандронова киселина, което е било статистически значимо в сравнение с плацебо.

При едно проучване при 130 пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза е

сравнявана безопасността на ибандронова киселина, прилаган чрез инфузия в продължение над 1 час или 15 минути. Не е наблюдавана разлика в показателите на бъбречната функция. Общият профил на нежеланите събития на ибандроновата киселина след 15 минути инфузия отговаря на познатия профил на безопасност при по-голяма продължителност на инфузията и не са идентифицирани нови проблеми по отношение на безопасността, свързани с продължителност на инфузията 15 минути.

Не е проучвана продължителност на инфузията от 15 минути при пациенти с карцином и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия в продължение на 2 часа на 2, 4 и 6 mg ибандронова киселина фармакокинетичните параметри са пропорционални на дозата.

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигаща до костта е 40-50% от циркулиращата доза. При терапевтични концентрации свързването с протеини в човешката плазма е приблизително 87% и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но привидният терминален полуживот обикновено е в диапазона от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа, съответно след интравенозно или перорално приложение. Не е наблюдавано системно кумулиране, когато ибандроновата киселина е прилагана интравенозно веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 48 седмици на пациенти с метастатично костно заболяване.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави постменопаузални жени) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при специални популации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими междуетнически различия между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързано с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). При лица с тежко бъбречно увреждане (средно изчислен CL_{Cr} = 21,2 ml/min), средната AUC_{0-24h}, коригирана спрямо дозата, се увеличава със 110% в сравнение със здрави доброволци. В клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на еднократна доза от 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC₀₋₂₄ се повишава с 14% и 86% при лица с леко (среден изчислен CL_{Cr} = 68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL_{Cr} = 41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL_{Cr} = 120 ml/min). Средната C_{max} не е увеличена при пациенти с леко бъбречно увреждане и се е повишила с 12% при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 50 и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено (CL_{Cr} ≥ 30 и < 50 ml/min) или тежко (CL_{Cr} < 30 ml/min) бъбречно увреждане, лекувани за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и метастатично костно заболяване, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2):

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Освен това, тъй като в терапевтични концентрации свързването на ибандроновата киселина с протеините е около 87%, не се очаква хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

При един многофакторен анализ не е било установено възрастта да е независим фактор за нито един от изследваните фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)

Няма данни за приложението на Iasibon при пациенти под 18-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, които са значително по-високи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Установено е, че основен таргетен орган на системна токсичност, както и при другите бифосфонати, са бъбреците.

Мутагенност/карциногенност:

Не е наблюдавана индикация за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефекти на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно третиране плъхове и зайци. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били

очакваните за този клас лекарствени продукти (бифосфонати). Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите при F1 поколението при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Ледена оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Iasibon не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

6.3 Срок на годност

5 години
След разтваряне: 24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне.
След разтваряне: Да се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и те обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Iasibon 1 mg се доставя в опаковки, съдържащи 1 ампула (ампула 2 ml от стъкло тип I).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 януари 2011 г.

Дата на последно подновяване: 30 Септември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 2 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (ibandronic acid), (като натриев монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Iasibon е показан при възрастни за:

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургично лечение) при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без метастази

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Iasibon трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на карциноми.

Дозировка

Профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg, инжектирани интравенозно на всеки 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути. Само при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане трябва да се прилага инфузия с по-кратка (т.е. 15 минути) продължителност. Не са налични данни по отношение на прилагането на инфузия с по-кратка продължителност при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml на минута. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка в раздела „Пациенти с бъбречно увреждане” (вж. точка 4.2) за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с Iasibon пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Трябва да се обърне внимание на тежестта на хиперкалциемията, както и вида на тумора. По правило пациентите с остеолитични костни метастази се нуждаят от по-ниски дози, в сравнение с пациентите с хуморален тип хиперкалциемия. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или

≥ 12 mg/dl) 4 mg е достатъчна еднократна доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните изпитвания е 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

* Забележка: концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват, както следва:

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} = \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8$$

или

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} = \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калция може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Средното време до поява на рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18 – 19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Средното време до поява на рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се обмисля в случай на рецидивираща хиперкалциемия или при недостатъчна ефикасност.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CLCr \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено ($CLCr \geq 30$ и < 50 ml/min) или тежко ($CLCr < 30$ ml/min) бъбречно увреждане, лекувани за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $CLCr < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $CLCr < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Не е проучвана продължителност на инфузия от 15 минути при пациенти с карцином и $CLCr < 50$ ml/min.

Популация в старческа възраст (>65 години)
Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития – да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа

Само за еднократно приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Трябва да се внимава Iasibon концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, избрани в т.6.1;
- Хипокалциемия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минералния метаболизъм

Хипокалциемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с Iasibon на метастатично костно заболяване. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Пациентите трябва да приемат допълнително калций и/или витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато Iasibon се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с ибандронова киселина, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Iasibon всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Iasibon.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Iasibon до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бифосфонати се съобщава за остеоонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеоонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бифосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури.

Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Пациенти с бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължително лечение с Iasibon. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Iasibon, се препоръчва бъбречната функция, серумният калций, фосфор и магнезий да бъдат мониторираны според клиничната оценка на отделния пациент (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Поради липса на клинични данни не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Пациенти със сърдечно увреждане

Прекомерната хидратация трябва да се избягва при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

Помощни вещества с известно действие

Iasibon съдържа по-малко от 1 ммол натрий (23 мг) на флакон, тоест практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

При едновременно приложение на бифосфонати с аминогликозиди се препоръчва повишено внимание, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумния калций за продължително време. Трябва да се обърне внимание на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху плъхове са показали известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората. По тази причина Iasibon не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията при лактиращи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Iasibon не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хората. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ибандронова киселина намалява фертилитета. В проучванията при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Iasibon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия лечението най-често се свързва с повишаване на телесната температура. Не толкова често се съобщава за намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия). В повечето случаи не се изисква специфично лечение и симптомите отзвучават след няколко часа/дни.

При профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази лечението най-често се свързва с астения, последвана от повишаване на телесната температура и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от основните проучвания фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти, лекувани с ибандроновна киселина 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 152 пациентки, лекувани с ибандроновна киселина 6 mg) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системно-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести ($>1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при интравенозно приложение на ибандронова киселина

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция	Цистит, вагинит, орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачестве ни, злокачествен и и неопределени			Доброкачест вена неоплазма на кожата			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, кръвна дискразия			
Нарушения на имунната система					Свръхчувстви телност†, bronхоспазъм †, ангиоедем†, анафилактичн а реакция/шок† **	Обостряне на астма
Нарушения на ендокринната система		Паратирео ид но нарушение				
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалци емия**	Хипофосфат емия			
Психични нарушения			Нарушение на съня, тревожност, афективна лабилност			

Нарушения на нервната система		Главоболие, замайване, дисгеузия (промяна на вкуса)	Мозъчно-съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия, периорална парестезия, паросмия			
Нарушения на очите		Катаракта		Очно възпаление†**		
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота			
Сърдечни нарушения		Бедрен блок	Миокардна исхемия, сърдечно-съдово нарушение, сърцебиене			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Фарингит	Белодробен оток, стридор			
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, стомашно-чревна болка, нарушение на зъбите	Гастроентерит, гастрит, язви в устата, дисфагия, хейлит			
Хепатобилиарни нарушения			Холелитиаза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Нарушение на кожата, екхимоза	Обрив, алопеция		Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Остеоартрит, миалгия, артралгия, ставно нарушение, болка в костите		Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†**, остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати)†	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Ретенция на урината, бъбречна киста			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Тазова болка			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, Грипоподобно заболяване**, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия			
Изследвания		Повишени е на гама-GT, повишение на креатинина	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаляване на теллото			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Нараняване, болка на мястото на инжектиране			

**Вижте допълнителната информация по-долу

†Установени при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване в серумните фосфатни нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Грипоподобно заболяване

Наблюдавано е грипоподобно заболяване с треска, студени тръпки, костна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се изисква специално лечение и симптомите отшумяват след няколко часа/дни.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Iasipon концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е било установено, че бъбреците и черният дроб са таргетни органи за токсичност, бъбречната и чернодробна функция трябва да се мониторира. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06

Ибандроновата киселина принадлежи към групата на бифосфонатите, които действат специфично върху костите. Тяхното селективно действие върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към костните минерали. Бифосфонатите действат като инхибират остеокластната активност, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен.

In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от спиране на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция също е документирано от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаването на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

Костната резорбция в резултат на злокачествено заболяване се характеризира с прекомерна костна резорбция, която не е балансирана със съответно образуване на костно вещество. Ибандроновата киселина селективно инхибира остеокластната активност, като намалява костната резорбция и по този начин намалява скелетните усложнения от злокачественото заболяване.

Клинични проучвания при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Клиничните проучвания при хиперкалциемия при злокачествено заболяване показват, че инхибиращият ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцирана остеолиза и специално върху тумор-индуцирана хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

В клинични проучвания при пациенти с изходно ниво на албумин-коригиран серумен калций $\geq 3,0$ mmol/l след адекватна рехидратация в препоръчителните терапевтични дозови граници, са получени следните степени на отговор със съответните доверителни интервали.

Доза на ибандроновата киселина	% Пациенти с отговор	90% Доверителен интервал
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

При тези пациенти и дозировки, медианата на времето до постигане на нормокалциемия е 4 до 7 дни. Медианата на времето до поява на рецидив (връщане на албумин-коригиран серумен калций до нива над 3 mmol/l) е 18 до 26 дни.

Клинични проучвания при профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Клиничните проучвания при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази са показали доза-зависим инхибиращ ефект върху костната остеолиза, изразен чрез маркери за костна резорбция и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази с ибандронова киселина 6 mg, приложена интравенозно, е оценена в едно рандомизирано плацебо-контролирано изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с карцином на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани да получават плацебо (158 пациенти) или 6 mg ибандронова киселина (154 пациенти). Резултатите от това проучване са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитването е честотата на период със скелетна морбидност (SMPR). Това е съставна крайна точка, която включва следните събития, свързани със скелета (SREs) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури

- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури.

Анализът на SMPR е коригиран за време и се счита, че едно или повече събития, настъпили в период от 12 седмици могат да бъдат потенциално свързани. Ето защо множество събития са преброени само веднъж за целите на анализа. Данните от това изследване показват значително предимство на ибандронова киселина 6 mg за интравенозно приложение спрямо плацебо при намаляване на SREs, измерени чрез коригирана за време SMPR ($p = 0,004$). Броят на SREs също е намалял значимо с ибандронова киселина 6 mg, като е налице 40% намаление на риска от SRE спрямо плацебо (относителен риск 0,6, $p = 0,003$). Резултатите от ефективността са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати от проучването за ефикасността (пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази)

	Всички събития, свързани със скелета (SREs)		
	Плацебо n=158	Ибандронова киселина 6 mg n=154	p-стойност
SMPR (за пациентогодина)	1,48	1,19	p=0,004
Брой на събитията (за пациент)	3,64	2,65	p=0,025
Относителен риск за SRE	-	0,60	p=0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Статистически значимо подобрение на скората на костната болка е показано за интравенозно прилагания ибандронова киселина 6 mg в сравнение с плацебо. Намалението на болката е постоянно под изходното ниво през целия период на изпитването и е придружено от значимо намаление на употребата на аналгетици. Влошаването на качеството на живот е значително по-малко при пациенти, лекувани с ибандронова киселина в сравнение с плацебо. В Таблица 3 са обобщени тези вторични резултати за ефикасност.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациенти с карцином на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n=158	Ибандронова киселина 6 mg n=154	p-стойност
Болка в костите	0,21	-0,28	p<0,001
Употреба на аналгетици*	0,90	0,51	p=0,083
Качество на живот*	-45,4	-10,3	p=0,004

* Средна промяна от изходното ниво до последната оценка.

Наблюдавано е значително понижение на маркерите за костна резорбция в урината (пиридинолин и дезоксипиридинолин) при пациенти, лекувани с ибандронова киселина, което е било статистически значимо в сравнение с плацебо.

При едно проучване при 130 пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза е сравнявана безопасността на ибандронова киселина, прилаган чрез инфузия в продължение над 1 час или 15 минути. Не е наблюдавана разлика в показателите на бъбречната функция. Общият профил на нежеланите събития на ибандроновата киселина след 15 минути инфузия отговаря на познатия профил на безопасност при по-голяма продължителност на инфузията и не са идентифицирани нови проблеми по отношение на безопасността, свързани с продължителност на инфузията 15 минути.

Не е проучвана продължителност на инфузията от 15 минути при пациентис карцином с CLCr < 50 ml/min.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия в продължение на 2 часа на 2, 4 и 6 mg ибандронова киселина фармакокинетичните параметри са пропорционални на дозата.

Разпределение

След първоначалната системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигаща до костта е 40-50% от циркулиращата доза. При терапевтични концентрации свързването с протеини в човешката плазма е приблизително 87% и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но привидният терминален полуживот обикновено е в диапазона от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа, съответно след интравенозно или перорално приложение. Не е наблюдавано системно кумулиране, когато ибандроновата киселина е прилагана интравенозно веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 48 седмици на пациенти с метастатично костно заболяване.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави постменопаузални жени) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при специални популации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими междуетнически различия между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързано с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). При лица с тежко бъбречно увреждане (средно изчислен CL_{Cr} = 21,2 ml/min), средната AUC_{0-24h}, коригирана спрямо дозата, се увеличава със 110% в сравнение със здрави доброволци. В клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на еднократна доза от 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC₀₋₂₄ се повишава с 14% и 86% при лица с леко (среден изчислен CL_{Cr} = 68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL_{Cr} = 41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL_{Cr} = 120 ml/min). Средната C_{max} не е увеличена при пациенти с леко бъбречно увреждане и се е повишила с 12% при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 50 и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено (CL_{Cr} ≥ 30 и < 50 ml/min) или тежко (CL_{Cr} < 30 ml/min) бъбречно увреждане, лекувани за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и метастатично костно заболяване, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Освен това, тъй като в терапевтични концентрации свързването на ибандроновата киселина с протеините е около 87%, не се очаква хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

При един многофакторен анализ не е било установено възрастта да е независим фактор за нито един от изследваните фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)

Няма данни за приложението на Iasibon при пациенти под 18-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, които са значително по-високи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Установено е, че основен таргетен орган на системна токсичност, както и при другите бифосфонати, са бъбреците.

Мутагенност/карциногенност:

Не е наблюдавана индикация за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефекти на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно третиране плъхове и зайци. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били

очакваните за този клас лекарствени продукти (бифосфонати). Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите при F1 поколението при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Ледена оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Iasibon не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

6.3 Срок на годност

5 години
След разтваряне: 24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне.

След разтваряне: Да се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и те обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Iasibon 2 mg се доставя в опаковки, съдържащи 1 ампула (ампула 4 ml от стъкло тип I).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 януари 2011 г.

Дата на последно подновяване: 30 Септември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 6 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (ibandronic acid), (като натриев монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Iasibon е показан при възрастни за:

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургично лечение) при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без метастази

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Iasibon трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на карциноми.

Дозировка

Профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg инжектирани интравенозно на всеки 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути. Само при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане трябва да се прилага инфузия с по-кратка (т.е. 15 минути) продължителност. Не са налични данни по отношение на прилагането на инфузия с по-кратка продължителност при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml на минута. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка в раздела „Пациенти с бъбречно увреждане” (вж. точка 4.2) за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с Iasibon пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Трябва да се обърне внимание на тежестта на хиперкалциемията, както и вида на тумора. По правило пациентите с остеолитични костни метастази се нуждаят от по-ниски дози, в сравнение с пациентите с хуморален тип хиперкалциемия. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или

≥ 12 mg/dl) 4 mg е достатъчна еднократна доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните изпитвания е 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

* Забележка: концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват, както следва:

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} = \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8$$

или

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} = \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калция може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианата на времето до поява на рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18 – 19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до поява на рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се обмисля в случай на рецидивираща хиперкалциемия или при недостатъчна ефикасност.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) или тежко ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) бъбречно увреждане, лекувани за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Не е проучвана продължителност на инфузия от 15 минути при пациенти с карцином и

креатининов клирънс <50 ml/min.

Популация в старческа възраст (>65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития – да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа

Само за еднократно приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Трябва да се внимава Iasibon концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хипокалциемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минералния метаболизъм

Хипокалциемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с Iasibon на метастатично костно заболяване. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Пациентите трябва да приемат допълнително калций и/или витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато Iasibon се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с ибандронова киселина, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Iasibon всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Iasibon.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Iasibon до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бисфосфонати се съобщава за остеоонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеоонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бисфосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили разместена фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури.

Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената кост или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Пациенти с бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължително лечение с Iasibon. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Iasibon, се препоръчва бъбречната функция, серумният калций, фосфор и магнезий да бъдат мониторираны според клиничната оценка на отделния пациент (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Поради липса на клинични данни, не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Пациенти със сърдечно увреждане

Прекомерната хидратация трябва да се избягва при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

Помощни вещества с известно действие

Iasibon съдържа по-малко от 1 ммол натрий (23 мг) на флакон, тоест практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

При едновременно приложение на бифосфонати с аминогликозиди се препоръчва повишено внимание, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумния калций за продължително време. Трябва да се обърне внимание на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху плъхове са показали известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората. По тази причина Iasibon не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията при лактиращи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Iasibon не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хората. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ибандронова киселина намалява фертилитета. В

проучванията при плъхове при интравенозно приложение и бандронова киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Iasibon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия лечението най-често се свързва с повишаване на телесната температура. Не толкова често се съобщава за намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия). В повечето случаи не се изисква специфично лечение и симптомите отзвучават след няколко часа/дни.

При профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази лечението най-често се свързва с астения, последвана от повишаване на телесната температура и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от основните проучвания фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти, лекувани с ибандронова киселина 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 152 пациентки, лекувани с ибандронова киселина 6 mg) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системно-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести ($>1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при интравенозно приложение на ибандронова киселина

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция	Цистит, вагинит, орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачест вени, злокачестве ни и неопределен и			Доброкачестве на неоплазма на кожата			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, кръвна дискразия			
Нарушения на имунната система					Свръхчувстви телност†, bronхоспазъм †, ангиоедем†, анафилактичн а реакция/шок† **	Обостряне на астма
Нарушения на ендокриннат а система		Паратиреои д но нарушение				
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалцие мия**	Хипофосфате мия			
Психични нарушения			Нарушение на съня, тревожност, афективна лабилност			
Нарушения на нервната система		Главоболие, замайване, дисгеузия (промяна на вкуса)	Мозъчно- съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия, периорална парестезия, паросмия			

Нарушения на очите		Катаракта		Очно възпаление†**		
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота			
Сърдечни нарушения		Бедрен блок	Миокардна исхемия, сърдечно-съдово нарушение, сърцебиене			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Фарингит	Белодробен оток, стридор			
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, стомашно-чревна болка, нарушение на зъбите	Гастроентерит, гастрит, язви в устата, дисфагия, хейлит			
Хепатобилиарни нарушения			Холелитиаза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Нарушение на кожата, екхимоза	Обрив, алопеция		Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Остеоартрит, миалгия, артралгия, ставно нарушение, болка в костите		Атипични и субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати)†	Остеонекроза на челюстта†**
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Ретенция на урината, бъбречна киста			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Тазова болка			

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, Грипоподобно заболяване*, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия			
Изследвания		Повишение на гама-GT, повишение на креатинина	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаляване на теглото			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Нараняване, болка на мястото на инжектиране			

**Вижте допълнителната информация по-долу

†Установени при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване във фосфатните нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Грипоподобно заболяване

Наблюдавано е грипоподобно заболяване с треска, студени тръпки, костна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се изисква специално лечение и симптомите отшумяват след няколко часа/дни.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеоонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Iasibon концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е било установено, че бъбреците и черният дроб са таргетни органи за токсичност, бъбречната и чернодробна функция трябва да се мониторира. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06

Ибандроновата киселина принадлежи към групата на бифосфонатите, които действат специфично върху костите. Тяхното селективно действие върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към костните минерали. Бифосфонатите действат като инхибират остеокластната активност, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен.

In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от спиране на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция също е документирано от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаването на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

Костната резорбция в резултат на злокачествено заболяване се характеризира с прекомерна костна резорбция, която не е балансирана със съответно образуване на костно вещество. Ибандроновата киселина селективно инхибира остеокластната активност, като намалява костната резорбция и по този начин намалява скелетните усложнения от злокачественото заболяване.

Клинични проучвания при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Клиничните проучвания при хиперкалциемия при злокачествено заболяване показват, че инхибиращият ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцирана остеолиза и специално върху тумор-индуцирана хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

В клинични проучвания при пациенти с изходно ниво на албумин-коригиран серумен калций $\geq 3,0$ mmol/l след адекватна рехидратация в препоръчителните терапевтични дозови граници, са получени следните степени на отговор със съответните доверителни интервали.

Доза на ибандроновата киселина	% Пациенти с отговор	90% Доверителен интервал
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

При тези пациенти и дозировки, медианата на времето до постигане на нормокалциемия е 4 до 7 дни. Медианата на времето до поява на рецидив (връщане на албумин-коригиран серумен калций до нива над 3 mmol/l) е 18 до 26 дни.

Клинични проучвания при профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Клиничните проучвания при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази са показали доза-зависим инхибиращ ефект върху костната остеолiza, изразен чрез маркери за костна резорбция и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази с ибандронова киселина 6 mg, приложена интравенозно, е оценена в едно рандомизирано плацебо-контролирано изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с карцином на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани да получават плацебо (158 пациенти) или 6 mg ибандронова киселина (154 пациенти). Резултатите от това проучване са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитването е честотата на период със скелетна морбидност (SMPR). Това е съставна крайна точка, която включва следните събития, свързани със скелета (SREs) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури.

Анализът на SMPR е коригиран за време и се счита, че едно или повече събития, настъпили в период от 12 седмици могат да бъдат потенциално свързани. Ето защо множество събития са преброени само веднъж за целите на анализа. Данните от това изследване показват значително предимство на ибандронова киселина 6 mg за интравенозно приложение спрямо плацебо при намаляване на SREs, измерени чрез коригирана за време SMPR ($p = 0,004$). Броят на SREs също е намален значимо с ибандронова киселина 6 mg, като е налице 40% намаление на риска от SRE спрямо плацебо (относителен риск 0,6, $p = 0,003$). Резултатите от ефективността са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати от проучването за ефикасността (пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази)

	Всички събития, свързани със скелета (SREs)		
	Плацебо n=158	Ибандронова киселина 6 mg n=154	p-стойност

SMPR (за пациентогодина)	1,48	1,19	p=0,004
Брой на събитията (за пациент)	3,64	2,65	p=0,025
Относителен риск за SRE	-	0,60	p=0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Статистически значимо подобрение на скората на костната болка е показано за интравенозно прилаганата ибандронова киселина 6 mg в сравнение с плацебо. Намалението на болката е постоянно под изходното ниво през целия период на изпитването и е придружено от значимо намаление на употребата на аналгетици. Влошаването на качеството на живот е значително по-малко при пациенти, лекувани с ибандронова киселина в сравнение с плацебо. В Таблица 3 са обобщени тези вторични резултати за ефикасност.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациенти с карцином на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n=158	Ибандронова киселина 6 mg n=154	p-стойност
Болка в костите	0,21	-0,28	p< 0,001
Употреба на аналгетици*	0,90	0,51	p=0,083
Качество на живот*	-45,4	-10,3	p=0,004

* Средна промяна от изходното ниво до последната оценка.

Наблюдавано е значително понижение на маркерите за костна резорбция в урината (пиридинолин и дезоксипиридинолин) при пациенти, лекувани с ибандронова киселина, което е било статистически значимо в сравнение с плацебо.

При едно проучване при 130 пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза е сравнявана безопасността на ибандронова киселина, прилагана чрез инфузия в продължение над 1 час или 15 минути. Не е наблюдавана разлика в показателите на бъбречната функция. Общият профил на нежеланите събития на ибандроновата киселина след 15 минути инфузия отговаря на познатия профил на безопасност при по-голяма продължителност на инфузията и не са идентифицирани нови проблеми по отношение на безопасността, свързани с продължителност на инфузията 15 минути.

Не е проучвана продължителност на инфузията от 15 минути при пациентис карцином с CLCr <50 mL/min.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия в продължение на 2 часа на 2, 4 и 6 mg ибандронова киселина фармакокинетичните параметри са пропорционални на дозата.

Разпределение

След първоначалната системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При човека привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството от дозата, което достига до костите е 40-50% от циркулиращата доза. При терапевтични концентрации свързването с протеини в човешката плазма е приблизително 87% и следователно взаимодействие с други лекарствени продукти,

дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но привидният терминален полуживот обикновено е в диапазона от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа, съответно след интравенозно или перорално приложение. Не е наблюдавано системно кумулиране, когато ибандроновата киселина е прилагана интравенозно веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 48 седмици на пациенти с метастатично костно заболяване.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави постменопаузални жени) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при специални популации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими междуетнически различия между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързано с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). При лица с тежко бъбречно увреждане (средно изчислен CL_{Cr} = 21,2 ml/min), средната AUC_{0-24h}, коригирана спрямо дозата, се увеличава със 110% в сравнение със здрави доброволци. В клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на еднократна доза от 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC₀₋₂₄ се повишава с 14% и 86% при лица с леко (среден изчислен CL_{Cr} = 68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL_{Cr} = 41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL_{Cr} = 120 ml/min). Средната C_{max} не е увеличена при пациенти с леко бъбречно увреждане и се е повишила с 12% при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 50 и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено (CL_{Cr} ≥ 30 и < 50 ml/min) или тежко (CL_{Cr} < 30 ml/min) бъбречно увреждане, лекувани за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и метастатично костно заболяване, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2):

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Освен това, тъй като в терапевтични концентрации свързването на ибандроновата киселина с протеините е около 87%, не се очаква хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

При един многофакторен анализ не е било установено възрастта да е независим фактор за нито един от изследваните фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)

Няма данни за приложението на Iasibon при пациенти под 18-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, които са значително по-високи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Установено е, че основен таргетен орган на системна токсичност, както и при другите бифосфонати, са бъбреците.

Мутагенност/карциногенност:

Не е наблюдавана индикация за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефекти на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно третиране плъхове и зайци. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарствени продукти (бифосфонати). Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите при F1 поколението при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Ледена оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Iasibon не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

6.3 Срок на годност

5 години
След разтваряне: 24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне.
След разтваряне: Да се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и те обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Iasibon 6 mg се доставя в опаковки, съдържащи 1, 5 и 10 флакона (флакон 9 ml от стъкло тип I).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 януари 2011 г.
Дата на последно подновяване: 30 Септември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ибандронова киселина (ibandronic acid), (като натриев монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Съдържа 0,90 mg лактоза монохидрат (еквивалентни на 0.86 mg безводна лактоза).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Iasibon е показан при възрастни за профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургично лечение) при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Iasibon трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на карциноми.

Дозировка

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 50 mg дневно.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) се препоръчва коригиране на дозата на една филмирана таблетка от 50 mg през ден (вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 50 mg веднъж седмично. Вижте указанията за дозиране по-горе.

Популация в старческа възраст (>65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата (виж точка 5.2).

Педиатрична популация

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Липсват данни (вж. точка 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Iasibontаблетки трябва да се приемат на гладно (без да е била приемана през нощта храна или напитки поне 6 часа) и преди първия прием на храна или напитка за деня. Прилагането на лекарствени продукти и хранителни добавки (включително калций) трябва също така да се избягва преди приема на Iasibontаблетки. Пациентът трябва да продължи да се въздържа от приемане на храна или напитки поне 30 минути, след като е приел таблетката. Вода може да се пие по всяко време на курса на лечение с Iasibon (вж. точка 4.5).

Не трябва да се използва вода с високо съдържание на калций. Препоръчва се да се използва бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако има опасения за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с пълна чаша обикновена вода (180 до 240 ml), като пациентът е прав или седнал в изправено положение.
- Пациентите не трябва да лягат в продължение на 60 минути след приема на Iasibon.
- Пациентите не трябва да дъвчат, смучат или разтрошават таблетката поради възможността от орофарингеално разявяване.
- Водата е единствената напитка, с която трябва да се приема Iasibon.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия;
- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му, като стриктура или ахалазия;
- Неспособност да стои или седи в изправено положение в продължение на поне 60 минути

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минерален метаболизъм

Хипокалциемията и други нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди началото на терапията с Iasibon. За всички пациенти е важен адекватният прием на калций и витамин D. Пациентите трябва да получават допълнително калций и/или витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

Стомашно-чревно дразнене

Перорално приложените бифосфонати може да предизвикат локално дразнене на лигавицата на горния дял на стомашно-чревния тракт. Поради такива възможни дразнещи ефекти и потенциално влошаване на основното заболяване, Iasibon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни проблеми в горния дял на стомашно-чревния тракт (например известен хранопровод на Барет, дисфагия, други заболявания на хранопровода, гастрит, дуоденит или язви).

Съобщават се нежелани реакции, като езофагит, езофагеални язви и езофагеални ерозии, в някои случаи тежки и изискващи хоспитализация, рядко съпроводени с кървене или последвани от стриктура или перфорация на хранопровода, при пациенти, лекувани с перорални бифосфонати. Рискът от тежки езофагеални нежелани реакции изглежда е по-висок при пациенти, които не спазват указанията за дозиране и/или продължават да приемат перорални бифосфонати след появата на симптоми, показателни за езофагеално дразнене.

Пациентите трябва да обръщат специално внимание на указанията за дозиране и да могат да ги спазват (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за поява на признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна езофагеална реакция, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на Iasibon и да потърсят медицинска помощ, ако получат дисфагия, одиофагия, ретростернална болка, нова поява или влошаване на киселините в стомаха.

Въпреки че не е наблюдаван повишен риск при контролираните клинични изпитвания, има пост-маркетингови съобщения за стомашни и дуоденални язви при употреба на перорални бифосфонати, някои от които тежки и с усложнения.

Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като приложението на ацетилсалицилова киселина нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) и бифосфонати е свързано със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременно приложение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с ибандронова киселина, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Iasibon всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Iasibon.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Iasibon до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бифосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бифосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили разместена фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Бъбречна функция

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължително лечение с Iasibon. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Iasibon, се препоръчва да се проследяват бъбречната функция, серумния калций, фосфатите и магнезия според клиничната оценка на отделния пациент.

Редки наследствени проблеми

Iasibon таблетки съдържат лактоза и не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Необходимо е повишено внимание при пациенти, с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие лекарствен продукт-храна

Продукти, съдържащи калций и други поливалентни катиони (например алуминий, магнезий, желязо), включително мляко и храна, могат да повлияят абсорбцията на Iasibon таблетки. Ето защо приемът на такива продукти, включително храна, трябва да се забави най-малко 30 минути след перорално приложение.

Бионаличността е била намалена с приблизително 75%, когато Iasibon таблетки са прилагани 2 часа след стандартно хранене. Ето защо се препоръчва таблетките да се вземат на гладно (без прием на храна или напитки през нощта поне 6 часа) и гладуването трябва да продължи поне 30 минути след приема на дозата (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

H₂-блокери или други лекарствени продукти, които повишават стомашното рН

При здрави доброволци, мъже и жени в постменопауза, интравенозното приложение на ранитидин е предизвикало повишение на бионаличността на абандроновата киселина с около

20% (което е в нормалните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина), вероятно в резултат на намалена стомашна киселинност. Не се налага коригиране на дозата, когато Iasibon се прилага с H₂-антагонисти или лекарствени продукти, които повишават стомашното рН.

Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като приложението на ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) и бифосфонати е свързано със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Аминогликозиди

При едновременно приложение на бифосфонати с аминогликозиди се препоръчва повишено внимание, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумния калций за продължително време. Трябва да се обърне внимание на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху плъхове са показали известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората. По тази причина Iasibon не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията при лактиращи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Iasibon не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хората. В репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ибандронова киселина намалява фертилитета. В проучванията при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Iasibon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта, стомашно-чревно дразнене и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4). Лечението най-често се свързва с намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия), последвано от диспепсия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от 2 основните проучвания фаза III (Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни

метастази: 286 пациентки, лекувани с ибандронова киселина 50 mg приложена перорално) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системно-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000), много редки (<1/10\ 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пероралното приложение на ибандронова киселина

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия			
Нарушения на имунната система					Свръхчувстви телност†, бронхоспазъм †, ангиоедем†, Анафилактич на реакция/шок† **	Обостряне на астма
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалци емия**				
Нарушения на нервната система			Парестезии, дизгеузия (промяна на вкуса)			
Нарушения на очите				Очно възпаление†**		

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения		Езофагит, коремна болка, диспепсия, гадене	Кръвоизлив, дуоденална язва, гастрит, дисфагия, сухота в устата			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус		Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булезен дерматит†	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†**, остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати)†	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Азотемия (уремия)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения	Гръдна болка грипоподобно заболяване, неразположение, болка			
Изследвания			Повишение на паратироидния хормон в кръвта			

**Виж допълнителната информация по-долу.

†Наблюдаван при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване в серумните фосфатни нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечението на предозиране с Iasibon. Пероралното предозиране може да доведе до събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт, като стомашно разстройство, киселини, езофагит, гастрит или язва. Трябва да се предписват мляко и антиациди за свързване на Iasibon. Поради риск от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвиква повръщане и пациентът трябва да остане в напълно изправено положение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06

Ибандроновата киселина принадлежи към групата на бифосфонатите, които действат специфично върху костите. Тяхното селективно действие върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към костните минерали. Бифосфонатите действат като инхибират остеокластната активност, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен.

In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от спиране на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция също е документирано от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаване на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

Костната резорбция в резултат на злокачествено заболяване се характеризира с прекомерна костна резорбция, която не е балансирана със съответно образуване на костно вещество. Ибандроновата киселина селективно инхибира остеокластната активност, като намалява костната резорбция и по този начин намалява скелетните усложнения от злокачественото заболяване.

Клиничните проучвания при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази са показали доза-зависим инхибиращ ефект върху костната остеолиза, изразен чрез маркери за костна резорбция и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактиката на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази с ибандронова киселина 50 mg, приложен интравенозно, е оценена в едно рандомизирано плацебо-контролирано изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с карцином на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани да получават плацебо (277 пациенти) или 50 mg ибандронова киселина (287 пациенти). Резултатите от тези проучвания са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитванията е честотата на период със скелетна морбидност (SMPR). Това е съставна крайна точка, която има следните събития, свързани със скелета (SREs) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури

Анализът на SMPR е коригиран за време и се счита, че едно или повече събития, настъпили в период от 12 седмици могат да бъдат потенциално свързани. Ето защо множество събития са преброени само веднъж на всеки период от 12 седмици за целите на анализа. Обобщените данните от тези изследвания показват значително предимство за ибандронова киселина 50 mg за перорално (п.о.) приложение спрямо плацебо при намаляване на SREs, измерени чрез SMPR ($p = 0,004$). Отбелязано е също намаление от 38% на риска от развитие на SRE при пациенти, лекувани с ибандронова киселина, в сравнение с плацебо (относителен риск 0,62, $p=0,003$). Резултатите от проучването на ефикасността са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати от проучване на ефикасността (пациенти с карцином на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Всички събития, свързани със скелета (SREs)		
	Плацебо n=277	Ибандронова киселина 50 mg n=287	p-стойност
SMPR (за пациентогодина)	1,15	0,99	p=0,041
Относителен риск за SRE	-	0,62	p=0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Статистически значимо подобрение на скората на костната болка е показано за ибандронова киселина 50 mg в сравнение с плацебо. Намалението на болката е постоянно под изходното ниво през целия период на изпитването и е придружено от значимо намаление на употребата на аналгетици, в сравнение с плацебо. Влошаването на качеството на живот и статуса на изпълнение по СЗО е било значително по-малко при пациенти, лекувани с ибандронова киселина в сравнение с плацебо. Концентрацията в урината на маркера за костна резорбция СТх (С-терминален телопептид, освобождаван от колагет тип I) е била значимо редуцирана в групата с ибандронова киселина спрямо плацебо. Това намаление на нивата на СТх в урината значително корелира с първичната крайна точка за ефективност SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). В Таблица 3 са обобщени вторичните резултати за ефикасност.

Таблица 3 Вторични резултати от проучването за ефикасност (пациенти с карцином на

млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n=277	Ибандронова киселина 50 mg n=287	p-стойност
Болка в костите *	0,20	-0,10	p=0,001
Употреба на аналгетици*	0,85	0,60	p=0,019
Качество на живот*	-26,8	-8,3	p=0,032
Резултат по изпълнение по СЗО*	0,54	0,33	p=0,008
СТх в урината **	10,95	-77,32	p=0,001

* Средна промяна от изходното ниво до последната оценка.

** Средна промяна от изходното ниво до последната оценка.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Не са установени безопасността и ефикасността на Iasibon при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на ибандроновата киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт е бърза след перорално приложение. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат за 0,5 до 2 часа (средно 1 час) на гладно и абсолютната бионаличност е около 0,6%. Степента на абсорбция се влошава, когато лекарството се приема заедно с храна или напитки (освен вода). Бионаличността се намалява с около 90%, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността при лица, приемали лекарството на гладно. Когато се приема 30 минути преди хранене, намалението на бионаличността е приблизително 30%. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се приема 60 минути преди хранене.

Бионаличността е била намалена с приблизително 75%, когато Iasibon таблетки са прилагани 2 часа след стандартно хранене. Ето защо се препоръчва таблетките да се вземат на гладно (без прием на храна или напитки през нощта поне 6 часа) и гладуването трябва да продължи поне 30 минути след приема на дозата (вж. точка 4.2).

Разпределение

След първоначалната системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При човека привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 li и е изчислено, че количеството от дозата, което достига до костите е 40-50% от циркулиращата доза. При терапевтични концентрации свързването с протеини в човешката плазма е приблизително 87% и следователно взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Абсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50%), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците. Неабсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира непроменена

във фецеса.

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но привидният терминален полуживот обикновено е в диапазона от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа, съответно след интравенозно или перорално приложение.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави постменопаузални жени) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при специални популации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими междуетнически различия между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е линейно свързана с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). Лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≤30 ml/min), получавали перорално 10 mg ибандронова киселина дневно в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална бъбречна функция (CL_{Cr} ≥80 ml/min). Общият клирънс на ибандроновата киселина е намален до 44 ml/min при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение със 129 ml/min при лица с нормална бъбречна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥50 и <80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥30 и <50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min) се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Освен това, тъй като протеина се свързва с ибандроновата киселина в около 87% в терапевтични концентрации, малко вероятно е хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

При един многофакторен анализ не е било установено възрастта да е независим фактор за нито един от изследваните фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Няма данни за приложението на Iasibon при пациенти под 18-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, които са значително по-високи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Установено е, че основен таргетен орган на системна токсичност, както и при другите бифосфонати, са бъбреците.

Мутагенност/карциногенност:

Не е наблюдавана индикация за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефекти на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно или перорално третиране плъхове и зайци. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение ибандронова киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарствени продукти (бифосфонати). Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите при F1 поколението при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Повидон
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Глицеролов дибехенат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката:

Лактоза монохидрат
Макрогол 4000
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид E171

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Iasibon 50 mg филмирани таблетки се доставят в блистери от полиамид/Al/PVC – алуминиево фолио, съдържащи 3, 6, 9, 28 или 84 таблетки, опаковани в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
15351 Pallini, Attiki
Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 януари 2011 г.

Дата на последно подновяване: 30 Септември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата

<http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ
Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партиди

Концентрат за инфузионен разтвор

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

Филмирани таблетки

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

и

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на актуализиран периодичен доклад за безопасност и актуализиран ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 1 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибандронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една ампула с 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.

За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 ампула

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне. След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C (в хладилник)

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Гърция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Iasibon 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ампула

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Iasibon 1 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибандроновна киселина
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 2 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибандронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една ампула с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.
За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 ампула

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне. След разреждане инфузионният разтвор е стабилен за 24 часа при 2°C - 8°C (в хладилник).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Iasibon 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ампула

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Iasibon 2 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибандронова киселина
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 6 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибандронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.
За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
5 флакони
10 флакони

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне. След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C (в хладилник)

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Iasibon 6 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Iasibon 6 mg концентрат за инфузионен разтвор
ибандроновна киселина
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 50 mg филмирани таблетки
ибандронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Таблетките съдържат още лактоза.
За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
3 филмирани таблетки
6 филмирани таблетки
9 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не смучете, не дъвчете или не разтрошавайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str
15351 Pallini, Attiki
Гърция
Телефон: +302106604300

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Iasibon 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**
Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iasibon 50 mg филмирани таблетки
ибандронова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Пн.
Вт.
Ср.
Чт.
Пт.
Сб.
Нд.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Iasibon 1 mg концентрат за инфузионен разтвор ибандроновна киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра .
- Ако получите никакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Iasibon
3. Как да получавате Iasibon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iasibon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва

Iasibon съдържа активното вещество ибандроновна киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Iasibon се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се “костни метастази”).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лъчелечение

Iasibon може да Ви се предпише и ако имате повишено ниво на калций в кръвта поради наличие на тумор.

Iasibon действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Iasibon

Не приемайте Iasibon

- ако сте алергични към ибандроновна киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, които са изброени в точка 6
- ако имате или сте имали ниски нива на калций в кръвта

Не прилагайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Iasibon.

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандроновна киселина при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Iasibon.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Iasibon.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Iasibon:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати;
- ако имате високи или ниски нива на витамин D , калций или на някои минерали;
- ако имате проблеми с бъбреците
- ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход, при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замайване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

Деца и юноши

Iasibon не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Iasibon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Iasibon може да повлияе действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Iasibon.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате инжекционно вид антибиотик, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото и двете лекарства, аминогликозидите и Iasibon, може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Не трябва да получавате Iasibon, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Iasibon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Iasibon съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон , тоест практически не съдържа натрий.

3. Как да получавате Iasibon

Прилагане на това лекарство

- Iasibon обикновено се прилага от лекар или друг медицински персонал, който има опит с лечението на рак
- той се прилага под формата на инфузия във вената

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта Ви, докато получавате Iasibon. Това се прави, за да се провери дали Ви се дава правилното количество от това лекарство.

Колко да Ви се приложи

Вашият лекар ще прецени колко Iasibon ще Ви се приложи в зависимост от заболяването Ви. Ако имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви, тогава препоръчителната доза е 6 ампули (6 mg) през 3-4 седмици като инфузия във вената в продължение на най-малко 15 минути.

Ако нивото на калция в кръвта Ви е повишено поради наличие на тумор, тогава препоръчаната доза е еднократно приложение на 2 ампули (2 mg) или 4 ампули (4 mg) в зависимост от тежестта на заболяването Ви. Лекарството трябва да се прилага под формата на инфузия във вената в продължение на два часа. Може да се има предвид повторна доза в случай на недостатъчен отговор или при повторна поява на заболяването Ви.

Лекуващият лекар може да коригира дозата и продължителността на интравенозната инфузия, ако имате проблеми с бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции –може да имате нужда от спешно лечение:

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или дразнене в устата или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост).
- , сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднения в дишането. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция (вижте точка 2).
- тежки нежелани реакции от страна на кожата
- болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобни симптоми, включително повишена температура, втрисане и треперене, чувство на дискомфорт, умора, болка в костите и болки в мускулите и ставите. Тези симптоми обикновено изчезват в рамките на няколко часа или дни. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или продължават повече от няколко дни
- повишение на телесната температура
- стомашна и коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, повръщане или диария (разхлабване на червата)
- ниски нива на калций или фосфати в кръвта
- промени в резултатите от кръвните тестове, напр. гама ГТ или креатинин
- проблем със сърдечния ритъм, наречен “бедрен блок”
- болка в костите или мускулите
- главоболие, замаяване или слабост
- жажда, възпалено гърло, промени във вкуса
- подуване на крака или ходилата
- болки в ставите, артрит или други проблеми със ставите
- проблеми с парашитовидната жлеза
- синини
- инфекции
- проблем с очите, наречен „катаракта”,
- кожни проблеми
- проблеми със зъбите

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- втрисане или треперене
- прекомерно понижаване на телесната температура (“хипотермия”)
- състояние, засягащо кръвоносните съдове в мозъка, наречено “мозъчно-съдово нарушение” (инсулт или мозъчен кръвоизлив)
- проблеми със сърцето и кръвообращението (включително сърцебиене, миокарден инфаркт, хипертония (високо кръвно налягане) и разширени вени)
- промени в кръвните клетки (“анемия”)

- високо ниво на алкална фосфатаза в кръвта
- задържане на течности и отоци (“лимфедем”)
- течност в белите дробове
- стомашни проблеми, например “гастроентерит” или “гастрит”
- камъни в жлъчния мехур
- невъзможност за отделяне на уринара, цистит (възпаление на пикочния мехур)
- мигрена
- болка в нервите, увреждане на нервните коренчета
- глухота
- повишена чувствителност към звук, вкус или допир, или промени в обонянието
- затруднено преглъщане
- язви в устата, подуване на устните (“хейлит”), млечница в устата
- сърбеж или изтръпване на кожата около устата
- болки в таза, секреция, сърбеж или болка във влагалището
- разрастване на кожата, наречено “доброкачествено новообразуване на кожата”
- загуба на паметта
- проблеми със съня, чувство на тревожност, емоционална нестабилност или резки промени в настроението
- кожен обрив
- косопад
- нараняване или болка на мястото на инжектиране
- загуба на тегло
- бъбречна киста (пълна с течност торбичка в бъбрека)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Iasibon

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2-8°C (в хладилник).
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Iasibon

- Активното вещество е ибандронова киселина. Една ампула с 1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 1 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).
- Другите съставки са натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Iasibon и какво съдържа опаковката

Iasibon е безцветен, бистър разтвор.

Iasibon 1 mg се предлага в опаковки, съдържащи 1 ампула (ампула 2 ml от стъкло тип I).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

Pallini 15351

Attiki

Гърция

Производител

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

Pallini 15351

Attiki

Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на Притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Portugal

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на ЕМА:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Дозировка: Профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg интравенозно през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥50 CL _{Cr} <80	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥30 CL _{Cr} <50	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
<30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс <50 ml/min.

Дозировка: Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Iasibon обикновено се прилага в болнични условия. Дозата се определя от лекар, като се имат предвид следните фактори.

Преди лечение с Iasibon пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и вида на тумора. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций * ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg е достатъчна единична доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните изпитвания е 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

* Забележка: Концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват, както следва:

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} = \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8$$

или

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} = \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи, повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност в рамките на 7 дни.

Медианата на времето до поява на рецидив (повторно повишаване на албумин-коригиран серумен калций до нива над 3 mmol/l) е 18 -19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до поява на рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Начин и път на приложение

Iasobon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

За тази цел съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази - да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5%

разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе.

- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа.

Забележка:

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтваря само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или с 5% разтвор на декстроза. Iasibon концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Разредените разтвори са само за еднократно приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на частици в тях.

Препоръчва се продуктът да се използва веднага след разреждането му (вижте точка 5 от тази листовка “Как да съхранявате Iasibon”).

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Трябва да се внимава Iasibon концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Честота на приложение

За лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор обикновено се прилага под формата на еднократна инфузия.

За предотвратяване на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Iasibon се повтаря през интервали от 3-4 седмици.

Продължителност на лечение

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се обмисли в случай на рецидивираща хиперкалциемия или при недостатъчна ефикасност.

При пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Iasibon трябва да се прилага през 3-4 седмици. По време на клиничните изпитвания лечението е продължило до 96 седмици.

Предозиране

До момента няма опит при остро отравяне с Iasibon концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози на лекарствения продукт е било установено, че бъбреците и черният дроб са таргетни органи за токсичност бъбречната и чернодробна функции трябва да бъдат мониториранни.

Клинично значимата хипокалциемия (много ниски серумни нива на калций) трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

Листовка: информация за пациента

Iasibon 2 mg концентрат за инфузионен разтвор ибандронова киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра .
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Iasibon
3. Как да получавате Iasibon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iasibon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва

Iasibon съдържа активното вещество ибандронова киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Iasibon се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се “костни метастази”).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лъчелечение

Iasibon може да Ви се предпише и ако имате повишено ниво на калций в кръвта поради наличие на тумор.

Iasibon действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Iasibon

Не приемайте Iasibon

- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, които са изброени в точка 6
- ако имате или сте имали ниски нива на калций в кръвта

Не прилагайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Iasibon.

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Iasibon.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Iasibon.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Iasibon:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати;
- ако имате високи или ниски нива на витамин D , калций или на някои минерали;
- ако имате проблеми с бъбреците
- ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замаяване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

Деца и юноши

Iasibon не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Iasibon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Iasibon може да повлияе

действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Iasibon.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате инжекционно вид антибиотик, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото и двете лекарства, аминогликозидите и Iasibon, може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Не трябва да получавате Iasibon, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Iasobon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Iasibon съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон , тоест практически не съдържа натрий.

3. Как да получавате Iasibon

Прилагане на това лекарство

- Iasibon обикновено се прилага от лекар или друг медицински персонал, който има опит с лечението на рак
- той се прилага под формата на инфузия във вената

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта Ви, докато получавате Iasibon. Това се прави, за да се провери дали Ви се дава правилното количество от това лекарство.

Колко да Ви се приложи

Вашият лекар ще прецени колко Iasibon ще Ви се приложи в зависимост от заболяването Ви. Ако имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви, тогава препоръчителната доза е 6 ампули (6 mg) през 3-4 седмици като инфузия във вената в продължение на най-малко 15 минути.

Ако нивото на калция в кръвта Ви е повишено поради наличие на тумор, тогава препоръчаната доза е еднократно приложение на 2 ампули (2 mg) или 4 ампули (4 mg) в зависимост от тежестта на заболяването Ви. Лекарството трябва да се прилага под формата на инфузия във вената в продължение на два часа. Може да се има предвид повторна доза в случай на недостатъчен отговор или при повторна поява на заболяването Ви.

Лекуващият лекар може да коригира дозата и продължителността на интравенозната инфузия, ако имате проблеми с бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции –може да имате нужда от спешно лечение:

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или дразнене в устата или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост).
- , сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднения в дишането. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция (вижте точка 2).
- тежки нежелани реакции от страна на кожата
- болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобни симптоми, включително повишена температура, втрисане и треперене, чувство на дискомфорт, умора, болка в костите и болки в мускулите и ставите. Тези симптоми обикновено изчезват в рамките на няколко часа или дни. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или продължават повече от няколко дни
- повишение на телесната температура
- стомашна и коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, повръщане или диария (разхлабване на червата)
- ниски нива на калций или фосфати в кръвта
- промени в резултатите от кръвните тестове, напр. гама ГТ или креатинин
- проблем със сърдечния ритъм, наречен “бедрен блок”

- болка в костите или мускулите
- главоболие, замаяване или слабост
- жажда, възпалено гърло, промени във вкуса
- подуване на крака или ходилата
- болки в ставите, артрит или други проблеми със ставите
- проблеми с паращитовидната жлеза
- синини
- инфекции
- проблем с очите, наречен „катаракта”,
- кожни проблеми
- проблеми със зъбите

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- втрисане или треперене
- прекомерно понижаване на телесната температура (“хипотермия”)

- състояние, засягащо кръвоносните съдове в мозъка, наречено “мозъчно-съдово нарушение” (инсулт или мозъчен кръвоизлив)
- проблеми със сърцето и кръвообращението (включително сърцебиене, миокарден инфаркт, хипертония (високо кръвно налягане) и разширени вени)
- промени в кръвните клетки (“анемия”)
- високо ниво на алкална фосфатаза в кръвта
- задържане на течности и отоци (“лимфедем”)
- течност в белите дробове
- стомашни проблеми, например “гастроентерит” или “гастрит”
- камъни в жлъчния мехур
- невъзможност за отделяне на уринира, цистит (възпаление на пикочния мехур)
- мигрена
- болка в нервните, увреждане на нервните коренчета
- глухота
- повишена чувствителност към звук, вкус или допир, или промени в обонянието
- затруднено преглъщане
- язви в устата, подуване на устните (“хейлит”), млечница в устата
- сърбеж или изтръпване на кожата около устата
- болки в таза, секреция, сърбеж или болка във влагалището
- разрастване на кожата, наречено “доброкачествено новообразувание на кожата”
- загуба на паметта
- проблеми със съня, чувство на тревожност, емоционална нестабилност или резки промени в настроението
- кожен обрив
- косопад
- нараняване или болка на мястото на инжектиране
- загуба на тегло
- бъбречна киста (пълна с течност торбичка в бъбрека)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Iasibon

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2-8°C (в хладилник)..
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Iasibon

- Активното вещество е ибандронова киселина. Една ампула с 2 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

- Другите съставки са натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Iasibon и какво съдържа опаковката

Iasibon е безцветен, бистър разтвор.

Iasibon 2 mg се предлага в опаковки, съдържащи 1 ампула (ампула 4 ml от стъкло тип I).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

Производител

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на Притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на ЕМА:
<http://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Дозировка: Профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg интравенозно през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Дозировка: Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Iasibon обикновено се прилага в болнични условия. Дозата се определя от лекар, като се имат предвид следните фактори.

Преди лечение с Iasibon пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и вида на тумора. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg е достатъчна единична доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните изпитвания е била 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

* Забележка: Концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват, както следва:

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} = \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8$$

или

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} = \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи, повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност в рамките на 7 дни. Медианата на времето до рецидив (повторно повишаване на албумин-коригиран серумен калций до нива над 3 mmol/l) е 18 – 19 дни за дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до поява на рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Начин и път на приложение

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

За тази цел съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази - да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа.

Забележка:

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтваря само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или с 5% разтвор на декстроза.

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Разредените разтвори са само за еднократно приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на частици в тях.

Препоръчва се продуктът да се използва веднага след разреждането му (вижте точка 5 от тази листовка “Как да съхранявате Iasibon”).

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Трябва да се внимава Iasibon концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Честота на приложение

За лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия Iasibon концентрат за инфузионен разтвор обикновено се прилага под формата на еднократна инфузия.

За предотвратяване на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Iasibon се повтаря през интервали от 3-4 седмици.

Продължителност на лечението

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се обмисли в случай на рецидивираща хиперкалциемия или при недостатъчна ефикасност.

При пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Iasibon трябва да се прилага през 3-4 седмици. По време на клиничните изпитвания лечението е продължило до 96 седмици.

Предозиране

До момента няма опит при остро отравяне с Iasibon концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози на лекарствения продукт е било установено, че бъбреците и черният дроб са таргетни органи за токсичност бъбречната и чернодробна функции трябва да бъдат мониторирани.

Клинично значимата хипокалциемия (много ниски серумни нива на калций) трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

Листовка: информация за пациента

Iasibon 6 mg концентрат за инфузионен разтвор ибандроновна киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра .
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4

В тази листовка:

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да получите Iasibon
3. Как да получавате Iasibon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iasibon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва

Iasibon съдържа активното вещество ибандроновна киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Iasibon се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се “костни метастази”).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лъчелечение

Iasibon може да Ви се предпише и ако имате повишено ниво на калций в кръвта поради наличие на тумор.

Iasibon действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Iasibon

Не приемайте Iasibon:

- ако сте алергични към ибандроновна киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, които са изброени в точка 6
- ако имате или сте имали ниски нива на калций в кръвта

Не прилагайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Iasibon.

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандроновна киселина при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Iasibon.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Iasibon.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Iasibon:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати;
- ако имате високи или ниски нива на витамин D , калций или на някои минерали;
- ако имате проблеми с бъбреците
- ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замаяване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

Деца и юноши

Iasibon не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Iasibon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Iasibon може да повлияе действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Iasibon.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате инжекционно вид антибиотик, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото и двете лекарства, аминогликозидите и Iasibon, може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Не трябва да получавате Iasibon, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Iasobon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Iasibon съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон , тоест практически не съдържа натрий.

3. Как да получавате Iasibon

Прилагане на това лекарство

- Iasibon обикновено се прилага от лекар или друг медицински персонал, който има опит с лечението на рак
- той се прилага под формата на инфузия във вената

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта Ви, докато получавате Iasibon. Това се прави, за да се провери дали Ви се дава правилното количество от това лекарство.

Колко да Ви се приложи

Вашият лекар ще прецени колко Iasibon ще Ви се приложи в зависимост от заболяването Ви. Ако имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви, тогава препоръчителната доза е 6 ампули (6 mg) през 3-4 седмици като инфузия във вената в продължение на най-малко 15 минути.

Ако нивото на калция в кръвта Ви е повишено поради наличие на тумор, тогава препоръчаната доза е еднократно приложение на 2 ампули (2 mg) или 4 ампули (4 mg) в зависимост от тежестта на заболяването Ви. Лекарството трябва да се прилага под формата на инфузия във вената в продължение на два часа. Може да се има предвид повторна доза в случай на недостатъчен отговор или при повторна поява на заболяването Ви.

Лекуващият лекар може да коригира дозата и продължителността на интравенозната инфузия, ако имате проблеми с бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

5. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции –може да имате нужда от спешно лечение:

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление

- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или дразнене в устата или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост).
- , сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднения в дишането. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция (вижте точка 2).
- тежки нежелани реакции от страна на кожата
- болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобни симптоми, включително повишена температура, втрисане и треперене, чувство на дискомфорт, умора, болка в костите и болки в мускулите и ставите. Тези симптоми обикновено изчезват в рамките на няколко часа или дни. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или продължават повече от няколко дни
- повишение на телесната температура
- стомашна и коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, повръщане или диария (разхлабване на червата)
- ниски нива на калций или фосфати в кръвта
- промени в резултатите от кръвните тестове, напр. гама ГТ или креатинин
- проблем със сърдечния ритъм, наречен “бедрен блок”
- болка в костите или мускулите
- главоболие, замаяване или слабост
- жажда, възпалено гърло, промени във вкуса
- подуване на крака или ходилата
- болки в ставите, артрит или други проблеми със ставите
- проблеми с паразитовидната жлеза
- синини
- инфекции
- проблем с очите, наречен „катаракта”,
- кожни проблеми
- проблеми със зъбите

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- втрисане или треперене
- прекомерно понижаване на телесната температура (“хипотермия”)
- състояние, засягащо кръвоносните съдове в мозъка, наречено “мозъчно-съдово нарушение” (инсулт или мозъчен кръвоизлив)
- проблеми със сърцето и кръвообращението (включително сърцебиене, миокарден инфаркт, хипертония (високо кръвно налягане) и разширени вени)
- промени в кръвните клетки (“анемия”)
- високо ниво на алкална фосфатаза в кръвта
- задържане на течности и отоци (“лимфедем”)

- течност в белите дробове
- стомашни проблеми, например “гастроентерит” или “гастрит”
- камъни в жлъчния мехур
- невъзможност за отделяне на уринира, цистит (възпаление на пикочния мехур)
- мигрена
- болка в нервите, увреждане на нервните коренчета
- глухота
- повишена чувствителност към звук, вкус или допир, или промени в обонянието
- затруднено преглъщане
- язви в устата, подуване на устните (“хейлит”), млечница в устата
- сърбеж или изтръпване на кожата около устата
- болки в таза, секрция, сърбеж или болка във влагалището
- разрастване на кожата, наречено “доброкачествено новообразуване на кожата”
- загуба на паметта
- проблеми със съня, чувство на тревожност, емоционална нестабилност или резки промени в настроението
- кожен обрив
- косопад
- нараняване или болка на мястото на инжектиране
- загуба на тегло
- бъбречна киста (пълна с течност торбичка в бъбрека)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Iasibon

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2-8°C (в хладилник).
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици.

4. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Iasibon

- Активното вещество е ибандронова киселина. Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).
- Другите съставки са натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Iasibon и какво съдържа опаковката

Iasibon е безцветен, бистър разтвор.

Iasibon 6 mg се доставя в опаковки, съдържащи 1, 5 и 10 флакона (флакон 9 ml от стъкло тип I).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

Производител

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на Притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel:+30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Portugal

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на ЕМА:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Дозиравка: Профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациенти с карцином на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg, прилагани интравенозно през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс <50 ml/min.

Дозировка: Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Iasibon обикновено се прилага в болнични условия. Дозата се определя от лекар, като се имат предвид следните фактори.

Преди лечение с Iasibon пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и видът на тумора. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg ще е достатъчна единична доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций <3 mmol/l или <12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните проучвания, е била 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

*Забележка: Концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват по следния начин:

$$\begin{array}{l} \text{Албумин-коригиран} \\ \text{серумен калций (mmol/l)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{серумен калций (mmol/l) - [0,02 x албумин (g/l)]} \\ + 0,8 \end{array}$$

или

$$\begin{array}{l} \text{Албумин-коригиран} \\ \text{серумен калций (mg/dl)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{серумен калций (mg/dl) + 0,8 x [4 - албумин} \\ \text{(g/dl)]} \end{array}$$

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност в рамките на 7 дни. Медианата на времето до рецидив (връщане на албумин-коригиран серумен калций до нива над 3 mmol/l) е 18 – 19 дни за дози от 2 mg и 4 mg. Медианата та времето до поява на рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Начин и път на приложение

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

За тази цел съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази - да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа.

Забележка:

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтваря само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или с 5% разтвор на

декстроза. Iasibon концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Разредените разтвори са само за еднократно приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на частици в тях.

Препоръчва се продуктът да се използва веднага след разреждането му (вижте точка 5 от тази листовка “Как да съхранявате Iasibon”).

Iasibon концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Трябва да се внимава Iasibon концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Честота на приложение

За лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия, Iasibon концентрат за инфузионен разтвор обикновено се прилага под формата на еднократна инфузия.

За предотвратяване на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Iasibon се повтаря през интервали от 3-4 седмици.

Продължителност на лечение

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се обмисли в случай на рецидивираща хиперкалциемия или при недостатъчна ефикасност.

При пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Iasibon трябва да се прилага през 3-4 седмици. По време на клиничните изпитвания лечението е продължило до 96 седмици.

Предозиране

До момента няма опит при остро отравяне с Iasibon концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози на лекарствения продукт е било установено, че бъбреците и черният дроб са таргетни органи за токсичност бъбречната и чернодробна функции трябва да бъдат мониториранни.

Клинично значимата хипокалциемия (много ниски серумни нива на калций) трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Iasibon 50 mg филмирани таблетки
ибандронова киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Акополучите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iasibon
3. Как да приемате Iasibon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iasibon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Iasibon и за какво се използва

Iasibon съдържа активното вещество ибандронова киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Iasibon се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се “костни метастази”).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лъчелечение

Iasibon действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iasibon

Не приемайте Iasibon

- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, които са изброени в точка 6
- ако имате проблеми с хранопровода (езофага), такива като стесняване или затруднено преглъщане
- ако не можете да стоите или седите изправени в продължение на поне един час (60 минути)
- ако имате или сте имали в ниски нива на калций в кръвта.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Iasibon..

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи ибандронова киселина при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Iasibon.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Iasibon.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Iasibon:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати
- ако имате проблеми с преглъщането или храносмилането
- ако имате високи или ниски нива на витамин D или на някои минерали
- ако имате проблеми с бъбреците

Може да се появи дразнене, възпаление или язви на хранопровода (езофагуса), често със симптоми на силна болка в гърдите, силна болка след преглъщане на храна и/или напитка, силно гадене или повръщане, особено ако не изпиете пълна чаша вода и/или ако легнете до един час след приема на Iasibon. Ако получите тези симптоми, спрете приема на Iasibon и уведомете Вашия лекар незабавно (вижте точки 3 и 4).

Деца и юноши

Iasibon не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Iasibon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е необходимо, защото Iasibon може да повлияе

действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Iasibon.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате някое от следните лекарства:

- добавки, съдържащи калций, магнезий, желязо или алуминий
- ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарства, наречени “НСПВС”, напр. ибупрофен или напроксен. Това е необходимо, защото и НСПВС и Iasibon може да дразнят стомаха и червата
- вид антибиотик, който се прилага инжекционно, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото аминогликозидите и Iasibon може да понижат количеството на калция в кръвта Ви

Приемът на лекарства, които намаляват стомашната киселинност, напр. циметидин и ранитидин, може леко да засили ефектите на Iasibon.

Iasibon с храна и напитки

Не приемайте Iasibon с храна или други напитки, освен вода, тъй като ефектът на Iasibon е по-слаб, ако се приема с храна или напитки (вижте точка 3).

Приемайте Iasibon поне 6 часа след като последно сте яли или пили нещо, или сте приемали други лекарства или хранителни добавки (напр. продукти, съдържащи калций (мляко), алуминий, магнезий и желязо), освен вода. След като сте взели Вашата таблетка, изчакайте поне 30 минути. След това може да приемате първата храна и напитки, други лекарства или хранителни добавки (вижте точка 3).

Бременност и кърмене

Не трябва да приемате Iasibon, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Iasibon не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Iasibon съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Iasibon

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте Вашата таблетка поне 6 часа след като последно сте яли или пили нещо, или сте приемали други лекарства или хранителни добавки, освен вода. Не трябва да се използва вода с високо съдържание на калций. Препоръчва се да използвате бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако се опасявате за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта ви, докато приемате Iasibon. Това се прави, за да се провери дали ви се дава правилното количество от лекарството.

Прием на това лекарство

Важно е да приемате Iasibon в правилното време и по правилния начин. Това е необходимо, защото той може да предизвика дразнене, възпаление или язви в хранопровода (езофага).

Вие може да помогнете да се предотврати това, като направите следното:

- Вземете таблетката веднага след като станете сутрин, преди да приемете първата храна, напитка, някакво лекарство или хранителни добавки
- Приемайте таблетката само с пълна чаша вода (около 200 ml). Не вземайте таблетката с никаква друга напитка освен с вода
- Погълчайте таблетката цяла. Не дъвчете, не смучете и не разтрошавайте таблетката. Не оставяйте таблетката да се разтвори в устата Ви
- След като приемете таблетката, изчакайте най-малко 30 минути. След това може да приемете първата храна и други лекарства, и хранителни добавки
- Стойте изправени (седнали или прави), докато вземате Вашите таблетки и останете така в продължение на следващия час(60 минути), след като сте приели таблетката. В противен случай, част от лекарството може да се върне обратно в хранопровода Ви (езофага)

Колко да приемате

Обичайната доза Iasibon е една таблетка всеки ден. Ако имате умерени проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да намали дозата Ви до една таблетка през ден. Ако имате тежки проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да намали дозата Ви до една таблетка всяка седмица.

Ако сте приели повече от необходимата доза Iasibon

Ако приемете твърде много таблетки, говорете с лекар или идете веднага в болница. Преди да отидете, изпийте пълна чаша мляко. Не предизвиквайте повръщане и не лягайте.

Ако сте пропуснали да приемете Iasibon

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако приемате таблетка всеки ден, пропуснете напълно забравената доза. След това на следващия ден продължете, както обикновено. Ако приемате таблетка през ден или веднъж седмично, помолете лекуващия си лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте спрели приема на Iasibon

Продължавайте приема на Iasibon толкова, колкото Ви каже Вашият лекар. Това е необходимо, защото лекарството действа само ако се приема непрекъснато.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно с употребата на това лекарство, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- гадене, киселини и дискомфорт при преглъщане (възпаление на хранопровода)

Нечести (може да засегнат по-малко от 1 на 100 души):

- силна болка в корема. Това може да е признак на язва на стомаха или на горната част на тънките черва (дуоденум), която кърви, или на възпаление на стомаха (гастрит)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или дразнене в устата или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото, със затруднено дишане. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция
- тежки нежелани реакции от страна на кожата
- болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- коремна болка, нарушено храносмилане
- гадене, киселини и дискомфорт при преглъщане (възпаление на хранопровода)
- ниски нива на калций в кръвта
- слабост

Нечести (може да засегнат по-малко от 1 на 100 души):

- болка в гърдите
- сърбеж или изтръпване на кожата (парестезия)
- грипоподобни симптоми, общо неразположение или болка
- сухота в устата, странен вкус в устата или затруднено преглъщане
- анемия (малокръвие)
- високи нива на урея или високи нива на паратиреоидния хормон в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Iasibon

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съхранение на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Iasibon

- Активното вещество е ибандронова киселина. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

Другите съставки са:

- ядро на таблетката: повидон, микрокристална целулоза, кросповидон, царевично нишесте прежелатинирано, глицеролов дибехенат, силициев диоксид, колоиден безводен
- обвивка на таблетката: титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), макрогол 4000

Как изглежда Iasibon и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки в блистери от полиамид/Al/PVC – алуминиево фолио. Предлагат се в опаковки от 3, 6, 9, 28 и 84 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

Производители

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Гърция

и

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB

Tlf: +46 8 51911600

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

PROXIMUM d.o.o.

Tel: +385 1 30 111 28

România

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

Sverige

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на ЕМА:
<http://www.ema.europa.eu/>