

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ibandronic Acid Accord 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ibandronic Acid Accord 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με 2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως μονοϋδρικό νάτριο).

Ένα φιαλίδιο με 6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως μονοϋδρικό νάτριο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα).
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ibandronic acid ενδείκνυται σε ενήλικες για

- την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικών καταγμάτων, οστικών επιπλοκών που απαιτούν ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις
- τη θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ιβανδρονικό οξύ θα πρέπει να δίδεται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Η έναρξη της αγωγής με ιβανδρονικό οξύ πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Δοσολογία

Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις είναι 6 mg με ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενα κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Χρόνος έγχυσης μειωμένης διάρκειας (π.χ. 15 λεπτών) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να χαρακτηρίζουν τη χρήση χρόνου έγχυσης μειωμένης διάρκειας σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης κάτω από 50 ml/min. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευονται την παράγραφο *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* παρακάτω για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη χορήγηση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Πριν από τη θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Γενικώς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις για τους ασθενείς με οστεολυτικές μεταστάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς με υπερασβεστιαμία χυμικού είδους. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη* ≥ 3 mmol/l ή ≥ 12 mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη < 3 mmol/l ή < 12 mg/dl) τα 2 mg είναι μία αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 6 mg, αν και η δόση αυτή δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

* Σημειώστε ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

H

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$$

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl, πολλαπλασιάζουμε με το 4.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (επιστροφή του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3 mmol/l) ήταν 18-19 ημέρες για τις δόσεις των 2 mg και 4 mg. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής για τη δόση των 6 mg ήταν 26 ημέρες.

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το Ibandronic Acid πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση, σε διάστημα 2 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} \geq 50$ και < 80 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} \geq 30$ και < 50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 5.2):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης ¹ και Χρόνος ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα

<30	2 mg (2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα
-----	--	------------------

¹ διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

² Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CLcr <50 ml/min.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ιβανδρονικού οξέος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξής:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων – προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5 % και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο σχετικά με τη δόση παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία – προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5 % και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων. Το ιβανδρονικό οξύ πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το ιβανδρονικό οξύ πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω ενδο-αρτηριακής ή παραφλεβικής χορήγησης, καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπασβεστιαμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας της μεταστατικής οστικής νόσου με ιβανδρονικό οξύ.

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και/ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων μοιραίων συμβαμάτων, σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ. Κατά τη χορήγηση ενδοφλέβιας ένεσης ιβανδρονικού οξέος, θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα μέτρα ιατρικής υποστήριξης και παρακολούθησης. Εάν παρουσιαστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής, διακόψτε αμέσως την ένεση και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΓ) σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ιβανδρονικό οξύ για ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη μιας θεραπείας ή ενός νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερεί στους ασθενείς που έχουν μη επουλωμένες, ανοικτές βλάβες μαλακών μοριών στο στόμα.

Συνιστάται εξέταση των οδόντων με προληπτική οδοντιατρική πρακτική και εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου, πριν από τη θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση ενός ασθενούς που διατρέχει κίνδυνο εκδήλωσης ΟΓ:

- Ισχύς του φαρμακευτικού προϊόντος που αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για πολύ ισχυρές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και συσσωρευτική δόση της αγωγής οστικής απορρόφησης
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία σε κεφαλή και τράχηλο
- Πτωχή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, οδοντοστοιχίες με πτωχή εφαρμογή, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες, π.χ. εξαγωγές οδόντων.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τηρούν μια καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, καθώς και να αναφέρουν αμέσως τυχόν συμπτώματα από το στόμα, όπως κινητικότητα των οδόντων, άλγος ή οίδημα ή απουσία επούλωσης ή εκκρίσεις, κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιβανδρονικό οξύ. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο μετά από προσεκτική σκέψη και να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος.

Το σχέδιο χειρισμού των ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν ΟΓ θα πρέπει να καταρτίζεται με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και ενός οδοντιάτρου ή χειρουργού στόματος με εμπειρία στην ΟΓ. Όπου υπάρχει η δυνατότητα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με ιβανδρονικό οξύ έως την υποχώρηση της πάθησης και τον μετριασμό των συνεισφερόντων παραγόντων κινδύνου.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία ή/και τοπικούς παράγοντες κινδύνου, όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και οι οποίοι εκδηλώνουν συμπτώματα από τα ότα, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

Ατυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί.

Η διακοπή των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με μακροχρόνια θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το ιβανδρονικό οξύ, συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφορικά και το μαγνήσιο του ορού (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις σχετικά με τη δόση για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η υπερφόρτωση με υγρά πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά δεν περιέχει νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές, καθώς το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλ. παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται μόνο μέσω νεφρικής αποβολής και δεν υφίσταται καμία βιομετατροπή.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση διφωσφονικών με αμινογλυκοσίδες, καθώς και οι δύο ουσίες μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού για παρατεταμένα διαστήματα. Επίσης, πρέπει να δίδεται προσοχή σε πιθανή παρουσία ταυτόχρονης υπομαγνησιαιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυες, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ, καθώς και τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, αναμένεται ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν θα επηρεάζει καθόλου ή θα έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, οστεονέκρωση της γνάθου, και οφθαλμική φλεγμονή (βλ. παράγραφο «περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, συνδέεται συχνότερα με αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Λιγότερο συχνά, αναφέρεται ελάττωση του ασβεστίου στον ορό, χαμηλότερα από τα φυσιολογικά όρια (υπασβεστιαμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται ειδική θεραπεία και τα συμπτώματα υποχωρούν μετά από μερικές ώρες/ημέρες. Στην πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, η θεραπεία συνδέεται συχνότερα με εξασθένιση, ακολουθούμενη από αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και κεφαλαλγία.

Παράθεση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κύριες μελέτες φάσης III (Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία: 311 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg ή 4 mg ιβανδρονικού οξέος. Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις: 152 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 6 mg ιβανδρονικού οξέος) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες

παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για ενδοφλέβια χορήγηση ιβανδρονικού οξέος**

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Κυστίτιδα, κολπίτιδα, καντιντίαση του στόματος			
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα		Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία, δυσκρασία του αίματος			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Υπερευαισθησία†, βρογχόσπασμος†, αγγειοοίδημα† αναφυλακτική αντίδραση/κατά-πληξία†**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεστιαϊμία*	Υποφωσφοραιμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, άγχος, συναισθηματική διαταραχή			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία (αλλοίωση γεύσης)	Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, βλάβη ρίζας νεύρου, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπέρταση, υπεραισθησία, παραισθησία περιστοματική, παροσμία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης		Φλεγμονή οφθαλμών†**		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση			
Καρδιακές διαταραχές	Σκελικός αποκλεισμός	Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, αίσθημα παλμών			
Διαταραχές τους αναπνευστικού συστήματος, του	Φαρυγγίτιδα	Οίδημα πνεύμονα, συριγμός			

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
θώρακα και του μεσοθωρακίου					
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρεντερικό άλγος, διαταραχή οδόντος	Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολολιθίαση			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Διαταραχή του δέρματος, εκχύμωση	Εξάνθημα, αλωπεκία		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, αρθροπάθεια, οστικός πόνος		Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †** Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)†	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, κύστη νεφρού			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Άλγος πυέλου			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Υπερπυρεξία, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Γάμμα-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, απώλεια βάρους			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			

**Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεσταιμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια πτώση των επιπέδων των φωσφορικών στον ορό, η οποία δεν απαιτεί τη λήψη θεραπευτικών μέτρων. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό μπορεί να μειωθούν σε τιμές υπασβεστιαμίας.

Γριπώδης συνδρομή

Έχει παρατηρηθεί ένα γριπώδες σύνδρομο που περιλαμβάνει πυρετό, ρίγη, πόνους ομοιάζοντες με οστικούς και/ή μυϊκούς. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτήθηκε ειδική θεραπεία και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από μερικές ώρες/ημέρες.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο, που έλαβαν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, όπως το ιβανδρονικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά ΟΓ έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του ιβανδρονικού οξέος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή των διφωσφονικών.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων μοιραίων συμβαμάτων, σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V*.

4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με ιβανδρονικό οξύ πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφότεροι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, διφωσφονικό, κωδικός ATC: M05B A 06.

Μηχανισμός δράσης

Το ιβανδρονικό οξύ ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών ενώσεων, οι οποίες δρουν ειδικά στα οστά. Η εκλεκτική δράση τους στον οστίτη ιστό βασίζεται στην υψηλή συγγένεια των διφωσφονικών προς τα ανόργανα άλατα των οστών. Τα διφωσφονικά δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι ακόμη σαφής.

In vivo, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την πειραματικά προκαλούμενη καταστροφή των οστών από τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η

αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με ⁴⁵Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσας προηγουμένως στο σκελετό.

Σε δόσεις σημαντικά υψηλότερες από τις φαρμακολογικά δραστικές, το ιβανδρονικό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στην εναπόθεση ασβεστίου στα οστά.

Η οστική απορρόφηση που οφείλεται σε κακοήγη νόσο χαρακτηρίζεται από υπερβολική οστική απορρόφηση που δεν αντirroπείται από τον αντίστοιχο σχηματισμό οστών. Το ιβανδρονικό οξύ αναστέλλει εκλεκτικά την οστεοκλαστική δραστηριότητα, περιορίζοντας την οστική απορρόφηση και περιορίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο τις επιπλοκές της κακοήθους νόσου από το σκελετό.

Κλινικές μελέτες στη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Κλινικές μελέτες στην υπερασβεστιαμία της κακοήθειας κατέδειξαν ότι η ανασταλτική ενέργεια του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση λόγω νεοπλασίας και ιδιαίτερα στην υπερασβεστιαμία λόγω νεοπλασίας, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

Σε ασθενείς με τιμή διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού $\geq 3,0$ mmol/l πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από επαρκή επανυδάτωσή τους, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με τα συνιστώμενα θεραπευτικά δοσολογικά πλαίσια, οι ακόλουθοι βαθμοί ανταπόκρισης με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης:

Δόση ιβανδρονικού οξέος	% ασθενών με ανταπόκριση	Διάστημα εμπιστοσύνης 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Για τους ασθενείς αυτούς και με τις ως άνω δόσεις, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη φυσιολογικών τιμών ασβεστίου ήταν 4 έως 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή (επιστροφή του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3,0 mmol/l) ήταν 18 έως 26 ημέρες.

Κλινικές μελέτες στην πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με ιβανδρονικό οξύ 6 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικά επιβεβαιωμένες οστικές μεταστάσεις τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο (158 ασθενείς) ή 6 mg ιβανδρονικού οξέος (154 ασθενείς). Τα αποτελέσματα από τη δοκιμή αυτή συνοψίζονται παρακάτω.

Κύριοι στόχοι αποτελεσματικότητας

Ο κύριος στόχος της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένας σύνθετος στόχος που απαρτιζόταν από τα ακόλουθα, σχετιζόμενα με το σκελετό, συμβάματα (skeletal related events, SREs) ως επί μέρους στόχους:

- ακτινοθεραπεία σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων/επαπειλούμενων καταγμάτων
- χειρουργική επέμβαση σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων

- κατάγματα σπονδυλικής στήλης
- κατάγματα εκτός σπονδυλικής στήλης

Η ανάλυση του SMPR ήταν προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο και θεωρήθηκε ότι ένα ή περισσότερα συμβάματα που παρατηρούνταν σε μία περίοδο 12 εβδομάδων θα μπορούσαν, δυνητικά, να σχετίζονται. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά. Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το ιβανδρονικό οξύ 6 mg ενδοφλεβίως έναντι του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στη μείωση των SREs μετρηθέντων με τον προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο SMPR ($p=0,004$). Ο αριθμός των SREs μειώθηκε επίσης σημαντικά με το ιβανδρονικό οξύ 6 mg και παρατηρήθηκε μείωση 40% στον κίνδυνο για κάποιο SRE έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 0,6, $p = 0,003$). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Στοιχεία αποτελεσματικότητας (Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού με Μεταστατική Οστική Νόσο)

	Όλα τα σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα (SREs)		
	Εικονικό φάρμακο n=158	Ιβανδρονικό οξύ 6 mg n=154	p-τιμή
SMPR (ανά ασθενή-έτος)	1,48	1,19	$p=0,004$
Αριθμός συμβαμάτων (ανά ασθενή)	3,64	2,65	$p=0,025$
Σχετικός κίνδυνος SRE	-	0,60	$p=0,003$

Δευτερεύοντες στόχοι αποτελεσματικότητας

Κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη βαθμολογία οστικού πόνου για το ιβανδρονικό οξύ 6 mg χορηγούμενου ενδοφλεβίως συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του πόνου σε σχέση με τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σταθερή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς υπό ιβανδρονικό οξύ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται περίληψη, υπό μορφή πίνακα, αυτών των δευτερευόντων στοιχείων αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 3 Δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού με μεταστατική οστική νόσο)

	Εικονικό φάρμακο n=158	Ιβανδρονικό οξύ 6 mg n=154	p-τιμή
Οστικός πόνος *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Χρήση αναλγητικών *	0,90	0,51	$p=0,083$
Ποιότητα ζωής *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Μέση μεταβολή από την τιμή πριν την έναρξη της αγωγής έως την τελευταία αξιολόγηση.

Σε ασθενείς υπό ιβανδρονικό οξύ, υπήρξε σημαντική μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης στα ούρα (πυριδινολίνη και δεοξυπυριδινολίνη), η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία μελέτη σε 130 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού συγκρίθηκε η ασφάλεια του ιβανδρονικού οξέος χορηγούμενου με έγχυση διάρκειας 1 ώρας ή 15 λεπτών. Δεν παρατηρήθηκε

διαφορά στους δείκτες της νεφρικής λειτουργίας. Το συνολικό προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του ιβανδρονικού οξέος μετά την έγχυση διάρκειας 15 λεπτών ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών.

Χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ιβανδρονικού οξέος σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση 2, 4, και 6 mg ιβανδρονικού οξέος με έγχυση επί 2 ώρες, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ιβανδρονικού οξέος είναι δοσοεξαρτώμενες.

Κατανομή

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40-50% της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

Βιομετατροπή

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

Αποβολή

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο και εξαρτάται από τη δόση και την ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού, αλλά ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10-60 ωρών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10% των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε συστηματική συσσώρευση κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ιβανδρονικού οξέος μία φορά κάθε 4 εβδομάδες επί 48 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατική οστική νόσο.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84-160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50-60% της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η εκκριτική οδός της νεφρικής απέκκρισης δεν φαίνεται να περιλαμβάνει γνωστά όξινα ή βασικά συστήματα μεταφοράς που συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φύλο

Η βιοδιαθεσιμότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

Φυλή

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι λίγα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση των ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας στο ιβανδρονικό οξύ σχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης (CLCr). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση εκτιμηθείσα CLCr = 21,2 ml/min), η μέση διορθωμένη ως προς τη δόση AUC_{0-24h} αυξήθηκε κατά 110 % συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση AUC₀₋₂₄ αυξήθηκε κατά 14% και 86% αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια (μέση εκτιμηθείσα CLCr=68,1 ml/min) και μέτρια (μέση εκτιμηθείσα CLCr=41,2 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές (μέση εκτιμηθείσα CLCr=120 ml/min). Η μέση C_{max} δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και αυξήθηκε κατά 12% σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr ≥50 και <80 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CLCr ≥30 και <50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr <30 ml/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2)

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι δε μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Περαιτέρω, δεδομένου ότι στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 87% περίπου, η πρόκληση κλινικώς σημαντικών αυξήσεων των ελεύθερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα εξαιτίας της υποπρωτεϊναιμίας της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, δε θεωρείται πιθανή.

Ηλικιωμένοι (βλ. παράγραφο 4.2)

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δε βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλέπε κεφάλαιο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Όπως με άλλα διφωσφονικά, ο νεφρός ταυτοποιήθηκε ως το κύριο όργανο-στόχος της συστηματικής τοξικότητας.

Μεταλλαξιόγonos δράση/Καρκινογόνος δράση

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν απεκάλυψαν ενδείξεις επιδράσεων επί της γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως η ουσία. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση, η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε

αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που αναμένονται για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F₁) επίμυων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Τριϋδρικό οξικό νάτριο
Παγόμορφο οξικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Για να αποφευχθούν πιθανές ασυμβατότητες, το ιβανδρονικό οξύ πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το ιβανδρονικό οξύ πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την αραιώση:

Έχει καταδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά από αραιώση σε 9 mg/ml (0,9 %) διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 5 % διαλύματος γλυκόζης για 36 ώρες σε θερμοκρασία 25°C και 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έγινε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 6 ml, με ελαστικό πώμα αιθυλενίου-τετραφθοροαιθυλενίου και σφραγίσματα αλουμινίου με βυσσινί αποσπώμενο πώμα. Διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο με 2 ml πυκνού διαλύματος.

Γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 6 ml, με ελαστικό πώμα αιθυλενίου-τετραφθοροαιθυλενίου και σφραγίσματα αλουμινίου με ροζ αποσπώμενο πώμα. Διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 5 ή 10 φιαλίδια με 6 ml πυκνού διαλύματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 19 Νοέμβριος 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml διαλύματος περιέχει 3 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg ιβανδρονικού οξέος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Έχει αποδειχθεί μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων, η αποτελεσματικότητα σε κατάγματα αυχένος του μηριαίου οστού δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ιβανδρονικό οξύ θα πρέπει να δίδεται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ιβανδρονικού οξέος είναι 3 mg, χορηγούμενα ως ενδοφλέβια ένεση επί 15 – 30 δευτερόλεπτα, κάθε τρεις μήνες.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

Εάν χαθεί μια δόση, η ένεση πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μόλις αυτό είναι δυνατό. Κατόπιν, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 3 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του ιβανδρονικού οξέος για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ένεση Ibandronic acid δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού άνω των 200 μmol/l (2,3 mg/dl) ή κάθαρση κρεατινίνης (μετρώμενη ή εκτιμώμενη) κάτω των 30 ml/min, λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας κλινικών δεδομένων από μελέτες που συμπεριλάμβαναν τέτοιους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με κρεατινίνη ορού ίση ή μικρότερη από 200 μmol/l (2,3 mg/dl) ή με κάθαρση κρεατινίνης (μετρώμενη ή εκτιμώμενη) ίση ή μεγαλύτερη από 30 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ιβανδρονικού οξέος στα παιδιά κάτω των 18 ετών και το ιβανδρονικό οξύ δεν μελετήθηκε σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Μέθοδος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση πάνω από 15-30 δευτερόλεπτα, κάθε τρεις μήνες.

Απαιτείται αυστηρή τήρηση της ενδοφλέβιας οδού χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπασβεστιαμία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λανθασμένος τρόπος χορήγησης

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ μέσω ενδαρτηριακής ή παραφλεβικής χορήγησης, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς.

Υπασβεστιαμία

Το ιβανδρονικό οξύ, όπως άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση των τιμών του ασβεστίου ορού.

Υπάρχουσα υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ. Άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ.

Όλες οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκώς συμπληρωματικό ασβέστιο και βιταμίνη D.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων γεγονότων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση ιβανδρονικού οξέος. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Νεφρική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με συνυπάρχουσες νόσους ή που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς, πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής σύμφωνα με την ορθή ιατρική πρακτική.

Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, το ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ δε συνιστάται σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού άνω των 200 μmol/l (2,3 mg/dl) ή κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Πρέπει να αποφεύγεται η υπερφόρτωση με υγρά σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΓ) σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ιβανδρονικό οξύ για ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη μιας θεραπείας ή ενός νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερεί στους ασθενείς που έχουν μη επουλωμένες, ανοικτές βλάβες μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνιστάται εξέταση των οδόντων με προληπτική οδοντιατρική πρακτική και εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου, πριν από τη θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση ενός ασθενούς που διατρέχει κίνδυνο εκδήλωσης ΟΓ:

- Ισχύς του φαρμακευτικού προϊόντος που αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για πολύ ισχυρές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και συσσωρευτική δόση αγωγής οστικής απορρόφησης
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία σε κεφαλή και τράχηλο

Πτωχή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, οδοντοστοιχίες με πτωχή εφαρμογή, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες, π.χ. εξαγωγές οδόντων.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τηρούν μια καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, καθώς και να αναφέρουν αμέσως τυχόν συμπτώματα από το στόμα, όπως κινητικότητα των οδόντων, άλγος ή οίδημα ή απουσία επούλωσης ή εκκρίσεις, κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιβανδρονικό οξύ. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο μετά από προσεκτική σκέψη και να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος.

Το σχέδιο χειρισμού των ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν ΟΓ θα πρέπει να καταρτίζεται με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και ενός οδοντιάτρου ή χειρουργού στόματος με εμπειρία στην ΟΓ. Όπου υπάρχει η δυνατότητα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με ιβανδρονικό οξύ έως την υποχώρηση της πάθησης και τον μετριασμό των συνεισφερόντων παραγόντων κινδύνου.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία ή/και τοπικούς παράγοντες κινδύνου, όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και οι οποίοι εκδηλώνουν συμπτώματα από τα ότα, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί.

Η διακοπή των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δε θεωρούνται πιθανές, δεδομένου ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους, ενώ έχει καταδειχθεί ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμνες (βλ. παράγραφο 5.2) Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται μόνο μέσω νεφρικής αποβολής και δεν υφίσταται καμία βιομετατροπή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το ιβανδρονικό οξύ προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμνες έχουν δείξει κάποια τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμνες, έχουν δείξει παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το ιβανδρονικό οξύ έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι η αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, η οστεονέκρωση της γνάθου, και η φλεγμονή των οφθαλμών (βλέπε παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρθραλγία και γριπώδες σύνδρομο. Τα συμπτώματα αυτά συσχετίζονται, συνήθως, με την πρώτη δόση, έχουν γενικά μικρή διάρκεια, είναι ήπια ή μέτρια σε ένταση και συνήθως υποχωρούν κατά τη συνέχιση της θεραπείας, χωρίς να απαιτούνται θεραπευτικά μέτρα (παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο («Γριπώδης Σύνδρομη»)).

Σύνοψη πίνακα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μία πλήρης λίστα των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια της από του στόματος θεραπείας με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως αξιολογήθηκε σε 1251 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με την μεγάλη πλειονότητα των ασθενών να προέρχονται από τη βασική μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411). .

Στη βασική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM16550), φάνηκε πως η συνολική ασφάλεια της ενδοφλέβιας ένεσης ιβανδρονικού οξέος 3 mg κάθε 3 μήνες και του από στόματος ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως ήταν παρόμοιες. Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση ανήλθε σε 26,0 % και 28,6 % για το ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg κάθε 3 μήνες μετά από ένα έτος και δύο έτη, αντίστοιχα. Οι περισσότερες περιπτώσεις ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg κάθε τρεις μήνες ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως στις μελέτες Φάσης III BM16550 and MF 4411 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Παρόξυνση βρογχικού άσθματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία*†
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπασβεστηαιμία†		

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία			
Οφθαλμικές διαταραχές			Φλεγμονή οφθαλμών*†	
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβίτιδα/ θρομβοφλεβίτιδα		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρίτιδα, Δυσπεψία, Διάρροια, Κοιλιακό άλγος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα		Αγγειοοίδημα, Οίδημα προσώπου, Κνίδωση	Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία, Μυοσκελετικός πόνος, Οσφυαλγία	Οστικός πόνος	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου*† Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)†
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριππώδης συνδρομή*, Κόπωση	Αντίδραση της θέσης ένεσης, Εξασθένιση		

* Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

† Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γριππώδης συνδρομή

Η γριππώδης συνδρομή περιλαμβάνει συμπτώματα τα οποία αναφέρονται ως αντίδραση οξείας φάσης ή συμπτώματα που περιλαμβάνουν μυαλγία, αρθραλγία, πυρετό, ρίγη, κόπωση, ναυτία, απώλεια όρεξης και οστικό πόνο.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο, που έλαβαν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, όπως το ιβανδρονικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά ΟΓ έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με το ιβανδρονικό οξύ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή του ιβανδρονικού οξέος.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων γεγονότων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ένεση ιβανδρονικού οξέος.

Βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η ενδοφλέβια υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία και υπομαγνησαιμία. Οι κλινικά σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα ορού του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου πρέπει να διορθώνονται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου, φωσφορικού καλίου ή νατρίου και θειικού μαγνησίου, αντίστοιχα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παθήσεων των οστών, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05B A06

Μηχανισμός δράσης

Το ιβανδρονικό οξύ είναι ένα διφωσφονικό με υψηλή δραστηριότητα, που ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών που περιέχουν άζωτο, τα οποία δρουν εκλεκτικά στον οστίτη ιστό και αναστέλλουν ειδικώς την οστεοκλαστική δραστηριότητα, απουσία απευθείας δράσης στο σχηματισμό των οστών. Δεν παρεμβαίνει στη συγκέντρωση των οστεοκλαστών. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το ιβανδρονικό οξύ επιφέρει προοδευτική καθαρή αύξηση της οστικής μάζας και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων, μέσω περιορισμού του αυξημένου ρυθμού καταβολισμού των οστών προς προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η φαρμακοδυναμική δράση του ιβανδρονικού οξέος συνίσταται στην αναστολή της οστικής απορρόφησης. *In vivo*, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την καταστροφή των οστών που προκαλείται πειραματικά από διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Σε νεαρούς (ταχέως αναπτυσσόμενους) επίμυες, η ενδογενής οστική απορρόφηση αναστέλλεται επίσης, επιφέροντας αύξηση της φυσιολογικής οστικής μάζας συγκριτικά με πειραματόζωα που δεν έχουν λάβει την αγωγή.

Σε μοντέλα πειραματόζωων επιβεβαιώθηκε ότι το ιβανδρονικό οξύ είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Σε αναπτυσσόμενους επίμυες, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ανοργάνων στοιχείων, ακόμη και σε δόσεις που υπερβάνιναν τις 5.000 φορές πάνω από εκείνη που απαιτείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Τόσο η ημερήσια όσο και η διαλείπουσα (με παρατεταμένα διαλείμματα χωρίς δόση) μακροχρόνια χορήγηση σε επίμυες, σκύλους και πιθήκους συσχετίστηκε με σχηματισμό νέου οστού φυσιολογικής ποιότητας και ίδιας ή αυξημένης μηχανικής ισχύος, ακόμη και σε δόσεις εντός τοξικών πλαισίων. Στους ανθρώπους, η αποτελεσματικότητα του ιβανδρονικού οξέος, τόσο με ημερήσια όσο και με

διαλείπουσα χορήγηση με ενδιάμεσο διάστημα χωρίς δόση 9–10 εβδομάδων, επιβεβαιώθηκε σε μια κλινική μελέτη (MF 4411), στην οποία το ιβανδρονικό οξύ παρουσίασε αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων.

Σε πρότυπα πειραματόζωων το ιβανδρονικό οξύ προκάλεσε βιοχημικές μεταβολές, ενδεικτικές δοσοεξαρτώμενης αναστολής της οστικής απορρόφησης, περιλαμβανομένης της καταστολής των βιοχημικών δεικτών αποδόμησης του οστικού κολλαγόνου στα ούρα (όπως δεοξυπυριδινολίνη και διασταυρούμενα N-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου I (NTX)).

Αμφότερες οι ημερήσιες, διαλείπουσες (με ενδιάμεσο διάστημα χωρίς δόση 9 - 10 εβδομάδων ανά τρίμηνο) από του στόματος δόσεις, καθώς και οι ενδοφλέβιες δόσεις ιβανδρονικού οξέος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκάλεσαν βιοχημικές μεταβολές ενδεικτικές δοσοεξαρτώμενης αναστολής της οστικής απορρόφησης.

Η ενδοφλέβια ένεση ιβανδρονικού οξέος μείωσε τα επίπεδα ορού του C-τελοπεπτιδίου της αλυσίδας άλφα του κολλαγόνου Τύπου I (CTX), εντός 3 – 7 ημερών από την έναρξη της αγωγής και μείωσε τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης εντός 3 μηνών.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, παρατηρείται αναστροφή στους προ της θεραπείας παθολογικούς ρυθμούς αυξημένης οστικής απορρόφησης που σχετίζονται με την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Στην ιστολογική ανάλυση βιοψιών των οστών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μετά από δύο και τρία έτη θεραπείας, με δόσεις από του στόματος ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως και διαλείπουσες ενδοφλέβιες δόσεις έως και 1 mg κάθε 3 μήνες παρατηρήθηκαν οστά φυσιολογικής ποιότητας και καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ασβεστίου. Μετά από δύο έτη θεραπείας με το ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg, παρατηρήθηκαν επίσης μια αναμενόμενη μείωση του οστικού καταβολισμού, φυσιολογική ποιότητα οστών και απουσία προβλημάτων της εναπόθεσης ασβεστίου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD), η ηλικία, η παρουσία προηγούμενων καταγμάτων, το οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, ο αυξημένος ρυθμός καταβολισμού των οστών και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για να αναγνωρίζονται οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg κάθε 3 μήνες

Οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη μη-κατωτερότητας, διάρκειας 2 ετών (BM16550) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (1386 γυναίκες ηλικίας 55–80) με οστεοπόρωση (T-score BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κάτω από -2,5 SD από την αρχική τιμή), η ενδοφλέβια ένεση ιβανδρονικού οξέος 3 mg, χορηγούμενη κάθε 3 μήνες, έδειξε πως είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως. Τούτο καταδείχτηκε τόσο στην πρωτογενή ανάλυση στο ένα έτος όσο και στην ανάλυση επιβεβαίωσης στο τελικό σημείο των δύο ετών (Πίνακας 2).

Στην πρωτογενή ανάλυση δεδομένων της μελέτης BM16550 στο ένα έτος και στην ανάλυση επιβεβαίωσης στα 2 έτη καταδείχτηκε η μη-κατωτερότητα του δοσολογικού σχήματος ενέσιμου 3 mg κάθε 3 μήνες συγκριτικά με το δοσολογικό σχήμα των από του στόματος 2,5 mg ημερησίως, όσον αφορά στις μέσες αυξήσεις BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ολικού ισχίου, αυχένος μηριαίου οστού και τροchanτήρα (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Μέση σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ολικού ισχίου, αυχένος μηριαίου οστού και τροchanτήρα μετά ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση) και δύο έτη θεραπείας (πληθυσμός βάσει πρωτοκόλλου), στη μελέτη BM 16550.

	Δεδομένα ενός έτους στη μελέτη BM 16550		Δεδομένα δύο ετών στη μελέτη BM 16550	
Μέσες σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή % [95 % CI]	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=377)	Ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg κάθε 3 μήνες (N=365)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=334)	Ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg κάθε 3 μήνες (N=334)
BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης O2-O4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
BMD ολικού ισχίου	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
BMD αυχένος μηριαίου οστού	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
BMD τροχαντήρα	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Περαιτέρω, σε μια προγραμματισμένη προοπτική ανάλυση το ενέσιμο ιβανδρονικό οξύ 3 mg κάθε 3 μήνες απεδείχθη ανώτερο του από του στόματος ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως για τις αυξήσεις της BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, στο ένα έτος, $p<0,001$ και στα δύο έτη, $p<0,001$.

Για την BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, 92,1 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg κάθε 3 μήνες αύξησαν ή διατήρησαν την BMD τους μετά 1 έτος θεραπείας (δηλ. ήταν ανταποκρινόμενες), συγκριτικά με 84,9 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος 2,5 mg ημερησίως ($p=0,002$). Μετά από 2 έτη θεραπείας, 92,8 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg και 84,7 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος θεραπεία 2,5 mg αύξησαν ή διατήρησαν την BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης ($p=0,001$).

Για την BMD ολικού ισχίου, 82,3 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg κάθε 3 μήνες ήταν ανταποκρινόμενες στο ένα έτος συγκριτικά με 75,1 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος 2,5 mg ημερησίως ($p=0,02$). Μετά από 2 έτη θεραπείας, 85,6 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg και 77,0 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος θεραπεία 2,5 mg αύξησαν ή διατήρησαν την BMD ολικού ισχίου ($p=0,004$).

Η αναλογία των ασθενών που αύξησαν ή διατήρησαν την BMD τους στο ένα έτος τόσο στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης, όσο και στο ολικό ισχίο ήταν 76,2 % στο σκέλος του ενέσιμου 3 mg κάθε 3 μήνες και 67,2 % στο σκέλος του από του στόματος 2,5 mg ημερησίως ($p=0,007$). Στα δύο έτη, το κριτήριο αυτό το πληρούσαν 80,1 % και 68,8 % των ασθενών στο σκέλος του ενέσιμου 3 mg κάθε 3 μήνες και στο σκέλος των 2,5 mg ημερησίως ($p=0,001$).

Βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού

Παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές μειώσεις των επιπέδων CTX ορού σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης. Στους 12 μήνες οι διάμεσες σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή ήταν -58,6 % για το δοσολογικό σχήμα της ενδοφλέβιας ένεσης 3 mg κάθε 3 μήνες και -62,6 % για το δοσολογικό σχήμα από του στόματος 2,5 mg ημερησίως. Επιπρόσθετα, 64,8 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg κάθε 3 μήνες θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες (ορίστηκε ως μείωση ≥ 50 % από την αρχική τιμή), συγκριτικά με 64,9 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος 2,5 mg ημερησίως. Η μείωση της CTX ορού διατηρήθηκε για το διάστημα των 2 ετών, με περισσότερες από τις μισές ασθενείς να θεωρούνται ως ανταποκρινόμενες σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης BM 16550, η ενδοφλέβια ένεση ιβανδρονικού οξέος 3 mg χορηγούμενη κάθε 3 μήνες αναμένεται να είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με το από του στόματος δοσολογικό σχήμα ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως, όσον αφορά στην πρόληψη των καταγμάτων.

Ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησία δισκία

Στην αρχική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411), κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική και κλινικά σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων ακτινογραφικών, μορφομετρικών και κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (πίνακας 3). Στη μελέτη αυτή, το ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε με από του στόματος δόσεις 2,5 mg ημερησίως και 20 mg σε διαλείπουσα χορήγηση ως διερευνούμενο δοσολογικό σχήμα. Το ιβανδρονικό οξύ λαμβανόταν 60 λεπτά πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού (διάστημα νηστείας μετά τη δόση). Στη μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 55 έως 80 ετών, οι οποίες ήταν για 5 τουλάχιστον χρόνια μετεμμηνοπαυσιακές, με BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης -2 έως -5 SD κάτω από τη μέση προεμμηνοπαυσιακή τιμή (T-score) σε ένα τουλάχιστον σπόνδυλο [O1-O4] και με ένα έως τέσσερα κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν καθημερινά 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 2.928 ασθενείς. Το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg χορηγούμενο ημερησίως κατέδειξε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Κατά την τριετή διάρκεια της μελέτης με αυτό το δοσολογικό σχήμα, η εμφάνιση νέων ακτινογραφικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε κατά 62 % (p=0,0001). Μετά από 2 χρόνια παρατηρήθηκε μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 61 % (p=0,0006). Μετά από 1 χρόνο θεραπείας δεν επετεύχθη στατιστικώς σημαντική διαφορά (p=0,056). Η επίδραση κατά των καταγμάτων ήταν σταθερή καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη εξασθένησης της δράσης με την πάροδο του χρόνου.

Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μετά από 3 έτη, μειώθηκε επίσης σημαντικά κατά 49 % (p=0,011). Η ισχυρή δράση επί των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης απεικονίστηκε περαιτέρω από μία στατιστικώς σημαντική μείωση της απώλειας ύψους, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (p<0,0001).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα από τη μελέτη καταγμάτων διάρκειας 3 ετών MF 4411 (% , 95 % CI)

	Εικονικό φάρμακο (N=974)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=977)
Μείωση του σχετικού κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		62 % (40,9, 75,1)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		49 % (14,03, 69,49)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχύου στο έτος 3	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μία ανάλυση του υποπληθυσμού ασθενών με αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης T-score κάτω από -2,5 (πίνακας 4). Η μείωση του κινδύνου καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης συμφωνεί σε μεγάλο βαθμό με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα από τη μελέτη καταγμάτων διάρκειας 3 ετών MF 4411 (% , 95 % CI): για ασθενείς με αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης T-score κάτω από – 2,5

	Εικονικό φάρμακο (N=587)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=575)
Μείωση του Σχετικού Κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		59 % (34,5, 74,3)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		50 % (9,49, 71,91)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχίου στο έτος 3	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών της μελέτης MF4411, δεν παρατηρήθηκε μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, εν τούτοις το ημερήσιο ιβανδρονικό οξύ φάνηκε να είναι αποτελεσματικό σε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου (BMD αυχένος μηριαίου οστού T-score < -3,0), όπου παρατηρήθηκε 69 % μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος.

Η καθημερινή από του στόματος θεραπεία με δισκία ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg επέφερε προοδευτικές αυξήσεις της BMD σε σημεία του σκελετού εντός και εκτός σπονδυλικής στήλης.

Στα τρία χρόνια, η αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης ήταν 5,3 % συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και 6,5 % συγκριτικά με την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις συγκριτικά με την αρχική τιμή στο ισχίο ήταν 2,8 % στον αυχένα του μηριαίου οστού, 3,4 % στο ολικό ισχίο και 5,5 % στον τροχαντήρα.

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού (όπως CTX ούρων και Οστεοκαλσίνη ορού) παρουσίασαν την αναμενόμενη εικόνα καταστολής τους σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα και έφθασαν τη μέγιστη καταστολή εντός 3-6 μηνών χρήσης ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως.

Από τον πρώτο κίολας μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg, παρατηρήθηκε μία κλινικώς σημαντική μείωση των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης κατά 50 %.

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

Το ιβανδρονικό οξύ δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό, συνεπώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όπως καταδείχτηκε σε διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους, οι κύριες φαρμακολογικές δράσεις του ιβανδρονικού οξέος επί των οστών δεν σχετίζονται άμεσα με τις πραγματικές συγκεντρώσεις του στο πλάσμα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg έως 6 mg, οι συγκεντρώσεις του ιβανδρονικού οξέος στο πλάσμα αυξάνονται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Απορρόφηση

Δεν έχει εφαρμογή.

Κατανομή

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40 – 50 % της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 85 % – 87 % περίπου (προσδιορισθείσα *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις ιβανδρονικού οξέος) και έτσι η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης είναι χαμηλή.

Βιομετατροπή

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

Αποβολή

Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω οστικής απορρόφησης (υπολογίζεται σε 40 – 50 % σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) και το υπόλοιπο απομακρύνεται αμετάβλητο δια των νεφρών.

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10 – 72 ωρών. Δεδομένου ότι οι υπολογισθείσες τιμές είναι σε μεγάλο βαθμό συνάρτηση της διάρκειας της μελέτης, της δόσης που χρησιμοποιήθηκε και της ευαισθησίας της μεθόδου προσδιορισμού, ο πραγματικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής πιθανόν να είναι σημαντικά μεγαλύτερος, όπως για άλλα διφωσφονικά. Τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10 % των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84 – 160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50 – 60 % της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η οδός απέκκρισης φαίνεται να μην περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απομάκρυνση άλλων δραστικών ουσιών (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπροσθέτως, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στους επίμυες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

Φυλή

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις οποιωνδήποτε κλινικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι περιορισμένα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, η νεφρική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος σχετίζεται γραμμικώς με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{Cr}).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} ίση ή μεγαλύτερη από 30 ml/min).

Άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CL_{cr} μικρότερη των 30 ml/min) που ελάμβαναν από του στόματος καθημερινά 10 mg ιβανδρονικού οξέος επί 21 ημέρες, παρουσίασαν, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 2 – 3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, και η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος ήταν 44 ml/min. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg ιβανδρονικού οξέος σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η ολική, η νεφρική και μη νεφρική κάθαρση μειώθηκαν κατά 67 %, 77 % και 50 %, αντίστοιχα, χωρίς όμως μείωση της ανεκτικότητας σχετιζόμενη με την αύξηση της έκθεσης. Το ιβανδρονικό οξύ δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, αξιολογήθηκαν μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίζονταν με αιμοκάθαρση. Συνεπώς οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος στις ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι άγνωστες. Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, σε όλες τις ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος το οποίο δεν μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (βλέπε παράγραφο 4.2)

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δεν βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία εκπίπτει με την πάροδο της ηλικίας, η νεφρική λειτουργία είναι ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε ασθενείς κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικές δράσεις, π.χ. σημεία νεφρικής βλάβης, παρατηρήθηκαν σε σκύλους μόνο σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μεταλλαξιγόνο/Καρκινογόνο δράση:

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν απεκάλυψαν ενδείξεις γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες για το δοσολογικό σχήμα ανά 3 μήνες. Σε μελέτες με καθημερινό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα σε επίμυες και κουνέλια, δεν υπήρξε ένδειξη άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβryo. Σε επίμυες πρώτης γενιάς (F₁) η αύξηση σωματικού βάρους ήταν μειωμένη. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του ιβανδρονικού οξέος σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, ήταν εκείνες που παρατηρούνται με τα

διφωσφονικά ως φαρμακευτική κατηγορία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρέμβαση στο φυσιολογικό τοκετό (δυστοκία) και αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Οξικό οξύ, παγόμορφο
Νάτριο οξικό τριυδρικό
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το ενέσιμο διάλυμα ιβανδρονικού οξέος δεν πρέπει να αναμειγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο ή άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένες σύριγγες από άχρωμο γυαλί, το γκρι ελαστικό έμβολο και το πόμα της βελόνας, που περιέχουν 3 ml ενέσιμου διαλύματος.
Συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας και 1 βελόνας για ένεση ή 4 προγεμισμένων συρίγγων και 4 βελόνων για ένεση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όταν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μέσα σε υπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης, ο διαλύτης για την έγχυση πρέπει να περιορίζεται είτε σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %). Αυτό ισχύει επίσης για τα διαλύματα έκπλυσης της πεταλούδας και των άλλων συσκευών.

Κάθε ενέσιμο διάλυμα, σύριγγα και βελόνα για ενέσεις που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η αποδέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

Τα ακόλουθα σημεία πρέπει να τηρηθούν αυστηρά όσον αφορά στη χρήση και στην απόρριψη των συρίγγων και άλλων φαρμακευτικών αιχμηρών αντικειμένων:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιηθούν.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (ανθεκτικό σε τρύπημα δοχείο μιας χρήσης).
- Φυλάξτε αυτό το δοχείο μακριά από παιδιά.
- Η τοποθέτηση των χρησιμοποιηθέντων αιχμηρών αντικειμένων σε δοχείο με οικιακά απορρίμματα θα πρέπει να αποφεύγεται.

- Απορρίψτε το πλήρες δοχείο σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις ή τις οδηγίες του επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 19 Νοέμβριος 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Ibandronic acid Accord 2 mg και 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (για ογκολογικές ενδείξεις)

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα (για ενδείξεις οστεοπόρωσης)

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει την εφαρμογή κάρτας υπενθύμισης ασθενούς σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ibandronic Acid Accord 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ibandronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως μονοϋδρικό νάτριο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο, τριϋδρικό οξικό νάτριο, παγόμορφο οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο (2 mg/2 ml)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής μετά την αραίωση

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/798/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ibandronic Acid Accord 2 mg αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα
ibandronic acid
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 mg/2 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ibandronic Acid Accord 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ibandronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως μονοϋδρικό νάτριο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο, τριϋδρικό οξικό νάτριο, παγόμορφο οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο (6 mg/6 ml)
5 φιαλίδια (6 mg/6 ml)
10 φιαλίδια (6 mg/6 ml)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής μετά την αραίωση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ibandronic Acid Accord 6 mg αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα
ibandronic acid
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6 mg/6 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Ibandronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml διαλύματος περιέχει 3 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ, παγόμορφο, νάτριο οξικό τριυδρικό και ύδωρ για ενέσιμα.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα + 1 βελόνα ένεσης
4 προγεμισμένες σύριγγες + 4 βελόνες ένεσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Μόνο για ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/265/005 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/03/265/006 4 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο

Ibandronic acid

Για IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ibandronic Acid Accord 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ibandronic Acid Accord 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ιβανδρονικό οξύ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ibandronic Acid Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το Ibandronic Acid Accord
3. Πώς να λάβετε το Ibandronic Acid Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ibandronic Acid Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ibandronic Acid Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Ibandronic Acid Accord περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Ibandronic Acid Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μεταστάση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα)
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία

Το Ibandronic Acid Accord μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί, αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου.

Το Ibandronic Acid Accord δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από το να γίνονται πιο αδύναμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το Ibandronic Acid Accord

Μην παίρνετε το Ibandronic Acid Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ibandronic Acid Accord.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΓ) (βλάβη του οστού της γνάθου) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβανδρονικό οξύ για παθήσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η ΟΓ μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντική η προσπάθεια πρόληψης της εμφάνισης της ΟΓ, γιατί είναι μια επώδυνη κατάσταση, που μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης της οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν ορισμένες προφυλάξεις που θα πρέπει να πάρετε.

Προτού λάβετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό/νοσοκόμο σας (τον επαγγελματία υγείας):

- εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας, όπως κακή οδοντική υγεία, ουλίτιδα ή εάν προγραμματίζετε την εξαγωγή κάποιου δοντιού
- εάν δεν επισκέπτεστε τακτικά τον οδοντίατρο ή εάν δεν έχετε υποβληθεί σε οδοντιατρικό έλεγχο για αρκετό καιρό
- εάν καπνίζετε (καθώς αυτό ίσως αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων από τα δόντια)
- εάν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με κάποιο διφωσφονικό (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση ή πρόληψη οστικών διαταραχών)
- εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως η πρεδνιζολόνη ή η δεξαμεθαζόνη)
- εάν πάσχετε από καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να υποβληθείτε σε οδοντιατρική εξέταση προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το ιβανδρονικό οξύ.

Ενώσω λαμβάνετε θεραπεία θα πρέπει να τηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να υποβάλλεστε σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους. Εάν φοράτε οδοντοστοιχίες, θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι αυτές εφαρμόζουν καλά. Εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική σας θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και τον οδοντίατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε προβλήματα στο στόμα ή στα δόντια σας, όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, απουσία επούλωσης ελκών ή εκκρίσεις, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία οστεονέκρωσης της γνάθου.

Μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ibandronic Acid Accord:

- εάν είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- αν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, του ασβεστίου ή σε οποιαδήποτε άλλη ανόργανη ουσία
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας και ο γιατρός συνιστά τον περιορισμό της ημερήσιας λήψης υγρών

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής, ορισμένες φορές μοιραίας, αλλεργικής αντίδρασης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο ιβανδρονικό οξύ.

Εάν εμφανίσετε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα σφιξίματος στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας των αισθήσεων, κοκκίνισμα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα στο σώμα, ναυτία και έμετο, θα πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας (βλ. παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Το Ibandronic Acid Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Ibandronic Acid Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Ibandronic Acid Accord μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Ibandronic Acid Accord.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Ibandronic Acid Accord μπορούν και τα δύο να μειώσουν την ποσότητα του ασβεστίου στο αίμα σας.

Κόηση και θηλασμός

Μην παίρνετε Ibandronic Acid Accord εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορείτε να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές, καθώς αναμένεται ότι το Ibandronic Acid Accord δεν θα επηρεάσει καθόλου ή θα έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι «ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να λάβετε το Ibandronic Acid Accord

Πώς να λάβετε αυτό το φάρμακο

- το Ibandronic Acid Accord συνήθως δίνεται από γιατρό ή άλλο ιατρικό προσωπικό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου
 - χορηγείται με έγχυση στη φλέβα σας
- Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Ibandronic Acid Accord. Αυτό γίνεται για να βεβαιώσει ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου αυτού.

Πόσο να λάβετε

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Ibandronic Acid Accord θα σας χορηγηθεί ανάλογα με την πάθησή σας.

Αν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας, τότε η συνιστώμενη δόση είναι 6 mg κάθε 3-4 εβδομάδες, με έγχυση μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Αν έχετε αυξημένα επίπεδα μαστού στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου, τότε η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ χορήγηση 2 mg ή 4 mg, ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με έγχυση στη μέση φλέβα σας για πάνω από δύο ώρες. Μια επαναλαμβανόμενη δόση μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εάν η ασθένειά σας επανεμφανιστεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας και τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος και φλεγμονή στα μάτια
- νέος πόνος, αδυναμία ή ενόχληση στον μηρό, το ισχίο ή τη βουβωνική χώρα. Ενδέχεται να παρουσιάζετε πρώιμα σημεία πιθανού ασυνήθιστου κατάγματος του μηριαίου οστού.

Πολύ σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκος στο στόμα ή στη γνάθο. Ενδέχεται να παρουσιάζετε πρώιμα σημεία σοβαρών προβλημάτων στη γνάθο σας (νέκρωση [νεκρωμένος οστικός ιστός] της γνάθου).
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.
- φαγούρα, πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή το λαιμό, με δυσκολία στην αναπνοή. Ενδέχεται να έχετε σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλ. παράγραφο 2).
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- γριπώδης συνδρομή συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, κόπωσης, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε μία ή δύο ώρες ή μέρες. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλεύτη ή το γιατρό σας εάν οποιαδήποτε συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες.
- άνοδος της θερμοκρασίας του σώματος.
- πόνος στο στομάχι και στην κοιλιά, δυσπεψία, αδιαθεσία, έμετος ή διάρροια (χαλαρά κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή επίπεδα φωσφόρου στο αίμα σας
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος, όπως η γάμμα GT ή η κρεατινίνη
- πρόβλημα καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται "μπλοκ σκέλους"
- πόνος στα οστά ή στους μύες σας
- κεφαλαλγία, ζάλη ή αίσθημα αδυναμίας
- αίσθημα δίψας, πονόλαιμος, αλλαγές στη γεύση
- πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα
- αρθραλγία, αρθρίτιδα, ή άλλα προβλήματα αρθρώσεων
- προβλήματα με τον παραθυροειδή αδένά σας
- μώλωπες
- λοιμώξεις
- ένα πρόβλημα με τα μάτια σας, που ονομάζεται καταρράκτης
- δερματικά προβλήματα
- προβλήματα δοντιών.

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο ή ρίγος
- η θερμοκρασία του σώματός σας να είναι πολύ χαμηλή («υποθερμία»)
- μια κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο που ονομάζεται «εγκεφαλική αγγειακή διαταραχή» (εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία)
- καρδιακά και κυκλοφοριακά προβλήματα (συμπεριλαμβάνουν αίσθημα παλμών, έμφραγμα, υπέρταση [υψηλή αρτηριακή πίεση] και κίρσους)
- μεταβολές στα κύτταρα του αίματός σας («αναιμία»)
- υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα σας
- κατακράτηση υγρών και οίδημα («λεμφοίδημα»)
- υγρό στους πνεύμονές σας
- προβλήματα στο στομάχι, όπως "γαστρεντερίτιδα" ή "γαστρίτιδα"

- χολόλιθοι
- αδυναμία να ουρήσετε, κυστίτιδα (φλεγμονή της ουροδόχου κύστης)
- ημικρανία
- πόνος στα νεύρα σας, κατεστραμμένη νευρική ρίζα
- κώφωση
- αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, στη γεύση ή στην αφή ή αλλαγές στην όσφρηση
- δυσκολία στην κατάποση
- στοματικά έλκη, πρησμένα χείλη ("χειλίτιδα"), στοματικές άφθες
- κνησμός ή μούδιασμα του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- πυελικός πόνος, εκκρίσεις, κνησμός ή πόνος στον κόλπο
- αύξηση του δέρματος που ονομάζεται «καλόηθες νεόπλασμα του δέρματος»
- απώλεια μνήμης
- προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους, συναισθηματική αστάθεια, ή εναλλαγές της διάθεσης
- δερματικό εξάνθημα
- τριχόπτωση
- τραυματισμός ή πόνος στο σημείο της ένεσης
- απώλεια βάρους
- κύστη νεφρού (σάκος πληρωμένος με υγρό στο νεφρό)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ibandronic Acid Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΔΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

Μετά την αραίωση

Έχει καταδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά από αραίωση σε 0,9 % χλωριούχου νατρίου ή 5 % διαλύματος γλυκόζης για 36 ώρες σε θερμοκρασία 25°C και 2°C έως 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση έγινε κάτω από ελεγχόμενη και με αξιολογημένη αξιοπιστία άσηπτη συνθήκη.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ibandronic acid Accord

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ.

Ibandronic Acid Accord 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο με 2 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως 2,25 mg μονοϋδρικού ιβανδρονικού νατρίου)

Ibandronic Acid Accord 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο με 6 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως 6,75 mg μονοϋδρικού ιβανδρονικού νατρίου)

- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, τριϋδρικό οξικό νάτριο, παγόμορφο οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Ibandronic Acid Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ibandronic Acid Accord είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Άχρωμο, διαυγές διάλυμα

Διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) με ελαστικό πώμα και σφραγίσματα αλουμινίου με αποσπώμενο πώμα.

Ibandronic Acid Accord 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Ibandronic Acid Accord 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 ml πυκνού διαλύματος. Διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 5 και 10 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

Παραγωγός

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Ουτρέχτη

Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Δοσολογία: Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων σε Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού και Οστικές Μεταστάσεις

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις είναι 6 mg ενδοφλέβια χορηγούμενα κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr ≥ 50 και < 80 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr ≥ 30 και < 50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr < 30 ml/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης ¹ και Χρόνος ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα
< 30	2 mg (2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα

¹ διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

² Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CLCr < 50 ml/min.

Δοσολογία: Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε Νεοπλασία

Το Ibandronic Acid Accord χορηγείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται από το γιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τους παρακάτω παράγοντες.

Πριν από τη θεραπεία με Ibandronic Acid Accord, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς, με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού, διορθωμένα ως προς τη λευκωματίνη* ≥ 3 mmol/l ή ≥ 12 mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη < 3 mmol/l ή < 12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 6 mg, αν και η δόση αυτή δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

* Σημειώστε ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)	=	ασβέστιο ορού (mmol/l) - [0,02 x λευκωματίνη (g/l)] + 0,8
H		
Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)	=	ασβέστιο ορού (mg/dl) + 0,8 x [4-λευκωματίνη (g/dl)]
Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl, πολλαπλασιάζουμε με το 4.		

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (εκ νέου αύξηση του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ορού ασβεστίου ορού άνω των 3 mmol/l) ήταν 18-19 ημέρες για τις δόσεις των 2 mg και 4 mg. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής για τη δόση των 6 mg ήταν 26 ημέρες.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για το σκοπό αυτό, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις - προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5 % και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
- Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία - προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5 % και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

Σημείωση:

Για να αποφευχθούν ενδεχόμενες ασυμβατότητες, το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα περιέχοντα ασβέστιο.

Τα αραιωμένα διαλύματα προορίζονται για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Συνιστάται όπως το προϊόν, εφόσον έχει αραιωθεί, χρησιμοποιείται αμέσως (βλέπε σημείο 5 του παρόντος φύλλου οδηγιών «Πώς να φυλάσσεται το Ibandronic Acid Accord»).

Το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω της ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

Συχνότητα χορήγησης

Για τη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται γενικά ως εφάπαξ έγχυση.

Για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Ibandronic Acid Accord επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 3-4 εβδομάδων.

Διάρκεια της αγωγής

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Ibandronic Acid Accord πρέπει να χορηγείται κάθε 3-4 εβδομάδες. Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 96 εβδομάδες.

Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Ibandronic Acid Accord πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφότεροι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία.

Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαμία (πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού) πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ibandronic acid

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ibandronic acid Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το Ibandronic acid Accord
3. Πώς να λάβετε το Ibandronic acid Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ibandronic acid Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ibandronic acid Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Ibandronic acid Accord ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά. Περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Το Ibandronic acid Accord μπορεί να αντιστρέψει την απώλεια της οστικής μάζας σταματώντας την απώλεια περισσότερης οστικής μάζας και αυξάνοντας την οστική μάζα στις περισσότερες γυναίκες που το λαμβάνουν, παρόλο που εκείνες δεν θα μπορούν να δουν ή να νιώσουν τη διαφορά. Το Ibandronic acid Accord μπορεί να βοηθήσει να μειωθούν οι πιθανότητες σπασίματος οστών (κατάγματα). Η μείωση αυτή έχει δείχθει για τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης αλλά όχι του ισχίου.

Το Ibandronic acid Accord σας συνταγογραφήθηκε για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης επειδή έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Η οστεοπόρωση είναι η λέπτυνση και εξασθένηση των οστών, που παρατηρείται συχνά στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στην εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες της γυναίκας σταματούν να παράγουν τις θηλυκές ορμόνες, οιστρογόνα, οι οποίες βοηθούν στη διατήρηση της υγείας του σκελετού της. Όσο νωρίτερα φθάσει μία γυναίκα στην εμμηνόπαυση, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος ανάπτυξης καταγμάτων στην οστεοπόρωση.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καταγμάτων περιλαμβάνουν:

- την ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D με τη διατροφή
- το κάπνισμα τσιγάρων ή την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος
- την έλλειψη περπατήματος ή άλλης άσκησης με βάρη
- το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης

Ένας υγιεινός τρόπος ζωής θα σας βοηθήσει επίσης να αποκομίσετε το μέγιστο όφελος από τη θεραπεία σας. Αυτός περιλαμβάνει:

- ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D

- περπάτημα ή άλλη άσκηση με βάρη
- αποφυγή του καπνίσματος και της υπερκατανάλωσης οινοπνεύματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το Ibandronic acid Accord

Μη λάβετε το Ibandronic acid Accord

- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε στο παρελθόν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Παρακαλούμε συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΓ) (βλάβη του οστού της γνάθου) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβανδρονικό οξύ για παθήσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η ΟΓ μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντική η προσπάθεια πρόληψης της εμφάνισης της ΟΓ, γιατί είναι μια επώδυνη κατάσταση, που μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης της οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν ορισμένες προφυλάξεις που θα πρέπει να πάρετε.

Προτού λάβετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό/νοσοκόμο σας (τον επαγγελματία υγείας):

- εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας, όπως κακή οδοντική υγεία, ουλίτιδα ή εάν προγραμματίζετε την εξαγωγή κάποιου δοντιού
- εάν δεν επισκέπτεστε τακτικά τον οδοντίατρο ή εάν δεν έχετε υποβληθεί σε οδοντιατρικό έλεγχο για αρκετό καιρό
- εάν καπνίζετε (καθώς αυτό ίσως αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων από τα δόντια)
- εάν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με κάποιο διφωσφονικό (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση ή πρόληψη οστικών διαταραχών)
- εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως η πρεδνιζολόνη ή η δεξαμεθαζόνη)
- εάν πάσχετε από καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να υποβληθείτε σε οδοντιατρική εξέταση προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το ιβανδρονικό οξύ.

Ενώσω λαμβάνετε θεραπεία θα πρέπει να τηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να υποβάλλεστε σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους. Εάν φοράτε οδοντοστοιχίες, θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι αυτές εφαρμόζουν καλά. Εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική σας θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και τον οδοντίατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε προβλήματα στο στόμα ή στα δόντια σας, όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, απουσία επούλωσης ελκών ή εκκρίσεις, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ορισμένες ασθενείς χρειάζεται να είναι ιδιαίτερα προσεκτικές όταν χρησιμοποιούν Ibandronic acid Accord. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε το Ibandronic acid Accord:

- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με τους νεφρούς σας, νεφρική ανεπάρκεια ή χρειαστήκατε αιμοκάθαρση ή εάν πάσχετε από οποιαδήποτε άλλη νόσο που μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας
- Εάν έχετε τυχόν διαταραχές του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων (όπως ανεπάρκεια βιταμίνης D).

- Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Ibandronic acid Accord, πρέπει να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Εάν κάτι τέτοιο σας είναι αδύνατο, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- Εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο ιατρός σας συνέστησε τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης υγρών

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ ενδοφλεβίως χορηγούμενο. Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλ. παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Το Ibandronic acid Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Ibandronic acid Accord

Ενημερώστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κόηση και θηλασμός

Το Ibandronic acid Accord προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες οι οποίες μπορούν ακόμα να κάνουν παιδί.

Μην πάρετε το Ibandronic acid Accord εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορείτε να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές αφού θεωρείται ότι το Ibandronic acid Accord δεν έχει επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών.

Το Ibandronic acid Accord περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση (3 ml), δηλ. είναι πρακτικά ελεύθερο νατρίου.

3. Πώς να λάβετε το Ibandronic acid Accord

Η συνιστώμενη δόση Ibandronic acid Accord για την ενδοφλέβια ένεση είναι 3 mg (1 προγεμισμένη σύριγγα) μία φορά κάθε 3 μήνες.

Η ένεση πρέπει να χορηγείται μέσα στη φλέβα από γιατρό ή από εξειδικευμένο / εκπαιδευμένο επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης. Μη χορηγείτε την ένεση από μόνη σας.

Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσα σε φλέβα και σε κανένα άλλο σημείο του σώματος.

Συνέχιση της λήψης Ibandronic acid Accord

Για να αποκομίσετε το μέγιστο όφελος από τη θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις κάθε 3 μήνες, για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Το Ibandronic acid Accord μπορεί να θεραπεύσει την οστεοπόρωση μόνο για το χρονικό εκείνο διάστημα για το οποίο συνεχίζετε να λαμβάνετε τη θεραπεία, ακόμη και εάν δεν μπορείτε να δείτε ή να νοιώσετε τη διαφορά. Μετά από 5 χρόνια χρήσης του Ibandronic acid Accord, παρακαλώ συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν πρέπει να συνεχίζετε να παίρνετε Ibandronic acid Accord.

Πρέπει να παίρνετε επίσης συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Ibandronic acid Accord από την κανονική

Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου ή μαγνησίου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να λάβει μέτρα ώστε να διορθώσει αυτές τις μεταβολές και μπορεί να σας κάνει μια ένεση που να περιέχει αυτά τα ανόργανα στοιχεία.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Ibandronic acid Accord

Πρέπει να κανονίσετε επίσκεψη ώστε να σας χορηγήσουν την επόμενη ένεση το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν, συνεχίστε να λαμβάνετε τις ενέσεις κάθε 3 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας και του φάρυγγα, με δυσκολία στην αναπνοή.
- επίμονος πόνος και φλεγμονή των ματιών (εάν παρατείνεται)
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) του οστού της γνάθου).
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.
- σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2).
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος στο στομάχι (όπως γαστρίτιδα) ή την κοιλιά, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια (υδαρή κόπρανα) ή δυσκοιλιότητα
- πόνος στους μύες, τις αρθρώσεις ή την πλάτη σας
- αίσθημα κόπωσης και εξάντλησης
- γριπώδη συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και στις αρθρώσεις. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες.
- εξάνθημα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή φλέβας
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- πόνος στα οστά

- αίσθημα αδυναμίας
- κρίσεις άσθματος
- συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαμία), συμπεριλαμβανομένων μυϊκών κραμπών ή σπασμών και/ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα δάχτυλα ή γύρω από το στόμα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- φαγούρα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ibandronic acid Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη σύριγγα μετά τη “ΛΗΞΗ”/“EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Το άτομο που χορηγεί την ένεση πρέπει να πετάει κάθε διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και να τοποθετεί τη χρησιμοποιημένη σύριγγα και τη βελόνα για ενέσεις σε κατάλληλο κάδο απορριμάτων.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ibandronic acid Accord

- Μία προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml διαλύματος περιέχει 3 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό). Κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg ιβανδρονικού οξέος.
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Ibandronic acid Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3 ml διαλύματος. Το Ibandronic acid Accord διατίθεται σε συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας και 1 βελόνας για ένεση ή 4 προγεμισμένων συριγγών και 4 βελόνων για ένεση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,

Ισπανία

Παραγωγός

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά {ημερομηνία}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Παρακαλούμε δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για περισσότερες πληροφορίες.

Χορήγηση του Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Το Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να ενίεται ενδοφλέβια, χορηγούμενη επί 15-30 δευτερόλεπτα.

Το διάλυμα είναι ερεθιστικό, συνεπώς είναι σημαντική η αυστηρή τήρηση της ενδοφλέβιας οδού χορήγησης. Εάν ενέσετε κατά λάθος στους ιστούς γύρω από τη φλέβα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν τοπικό ερεθισμό, πόνο και φλεγμονή στη θέση της ένεσης.

Το Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **δεν πρέπει** να αναμειγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο (όπως διάλυμα Ringer-Lactate, ασβεστούχο ηπαρίνη) ή άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Όταν το Ibandronic acid Accord χορηγείται μέσα σε υπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης, ο διαλύτης για την ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να περιορίζεται είτε σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %).

Χαμένη δόση

Εάν χαθεί μια δόση, η ένεση πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μόλις αυτό είναι βολικό. Κατόπιν, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 3 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Ibandronic acid Accord.

Βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η ενδοφλέβια υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία και υπομαγνησισαιμία, που μπορεί να προκαλέσει παραισθησία. Στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται ενδοφλέβια έγχυση κατάλληλων δόσεων γλυκονικού ασβεστίου, φωσφορικού καλίου ή νατρίου και θειικού μαγνησίου.

Γενική συμβουλή

Το Ibandronic acid Accord 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα, όπως άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση των τιμών του ασβεστίου ορού.

Η υπασβεστιαμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται επιτυχώς πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμο Ibandronic acid Accord. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς. Όλες οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικώς ασβέστιο και βιταμίνη D.

Οι ασθενείς με συνυπάρχουσες νόσους ή που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς, πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής σύμφωνα με την ορθή ιατρική πρακτική.

Κάθε ενέσιμο διάλυμα, σύριγγα και βελόνα για ενέσεις που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.