

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 O fiolă a 1 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 1 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

2.2 Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iasibon este indicat la pacienții adulți pentru

- Prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori cu sau fără metastaze osoase

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Iasibon trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

Doze

Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenția evenimentelor osoase este de 6 mg, administrate intravenos la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval de cel puțin 15 minute.

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 mL/min. Medicii trebuie să consulte secțiunea *Pacienți cu insuficiență renală* (vezi pct. 4.2) pentru recomandările privind dozele și modul de administrare la acest grup de pacienți.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Înainte de tratamentul cu Iasibon, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/mL (0,9 %) soluție de clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici față de pacienții cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină* ≥ 3 mmol/L

sau ≥ 12 mg/dL), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalemie moderată (calcemia corectată cu albumină* < 3 mmol/L sau < 12 mg/dL), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/L)} = \text{calcemia (mmol/L)} - [0,02 \times \text{albumină (g/L)}] + 0,8$$

sau

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dL)} = \text{calcemia (mg/dL)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dL)}]$$

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/L la mg/dL, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (revenirea calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/L) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalemie. În cazul hipercalemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare (vezi pct. 5.2):

Clearance-ul creatininei (mL/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 mL în decurs de 15 minute
≥ 30 $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{cr} < 50$ mL/min.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conținutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase – adăugat la 100 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 mL soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 mL soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore.

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

Este necesară prudență pentru ca Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de inițierea administrării Iasibon pentru tratamentul metastazelor osoase, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace.

La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când Iasibon este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează acid ibandronic pentru indicații oncologice (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienții cu factori de risc concomitenți.

Următorii factori de risc trebuie să fie luați în considerare în evaluarea riscului unui pacient de a

dezvolta OM:

- Puterea medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai crescut pentru substanțele foarte puternice), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și dozele cumulative de terapie împotriva resorbției osoase
- Cancer, afecțiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului
- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecțiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu, extracții dentare

Toți pacienții trebuie să fie încurajați să mențină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, și să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu, mobilitate dentară, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau secreții pe durata tratamentului cu Iasibon. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă și să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea Iasibon.

Planul de abordare terapeutică pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie să fie stabilit în strânsă colaborare între medicul curant și un stomatolog sau chirurg oro-maxilo-facial cu o bună cunoaștere a OM. Întreruperea temporară a tratamentului cu Iasibon trebuie să fie luată în considerare până când afecțiunea se remite și factorii de risc sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Pacienți cu insuficiență renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Iasibon, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magneziemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, având în vedere că nu sunt disponibile date clinice, nu se pot face recomandări de dozaj (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

Excipienți cu efect cunoscut

Iasibon conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Iasibon nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretă în laptele uman. Studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte, după administrarea intravenoasă. Iasibon nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori este asociat cel mai frecvent cu o creștere a temperaturii corpului. O scădere a concentrației plasmatice de calciu sub limita normală (hipocalcemie) este raportată mai puțin frecvent.

De cele mai multe ori nu este necesar un tratament specific, simptomele diminuându-se după câteva ore/zile.

În cazul prevenției evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase, tratamentul este asociat, cel mai frecvent, cu astenie, urmată de creșterea temperaturii corpului și cefalee.

Tabelul reacțiilor adverse

În Tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori: 311 de pacienți tratați cu Iasibon 2 mg sau 4 mg; Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 152 de pacienți tratați cu Iasibon 6 mg) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în urma administrării intravenoase a acidului ibandronic

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții	Cistită, vaginită, candidoză orală			
Tumori benigne, maligne și nespecificate			Neoplasm cutanat benign			
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, discrazii sanguine			
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții de hipersensibilitate†, bronchospasm†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic†*	Agravare a astmului bronșic
Tulburări endocrine		Tulburări paratiroidiene				

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie* *	Hiofosfatemie			
Tulburări psihice			Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoțională			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, disgeuzie (pervertirea gustului)	Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie			
Tulburări oculare		Cataractă		Inflamație oculară†**		
Tulburări acustice și vestibulare			Surditate			
Tulburări cardiace		Bloc de ramură	Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitații			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Faringită	Edem pulmonar, stridor			
Tulburări gastrointestinale		Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastrointestinale, afecțiuni dentare	Gastroenterită, gastrită, ulcerații la nivelul cavității bucale, disfagie, cheilită			
Tulburări hepatobiliare			Colelitiază			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Afecțiuni cutanate, echimoze	Erupție cutanată tranzitorie,		Sindrom Stevens-Johnson†,	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			alopecie		eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Osteoartrită, mialgii, artralгии, tulburări articulare, dureri osoase		Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar†**, Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonatilor)†	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară, chist renal			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Durere pelvină			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie, afecțiuni asemănătoare gripei**, edeme periferice, astenie, sete	Hipotermie			
Investigații diagnostice		Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Leziune, durere la nivelul locului de injectare			

**Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

Scăderea excreției renale de calciu poate fi însoțită de scăderea fosfatemiei, pentru care nu sunt necesare măsuri terapeutice. Concentrația plasmatică de calciu poate scădea până la valori caracteristice hipocalcemiei.

Afecțiune asemănătoare gripei

A apărut o afecțiune asemănătoare gripei care include febră, frisoane, dureri musculare și/sau osoase. În majoritatea cazurilor nu a fost necesar un tratament specific și simptomele s-au diminuat după câteva ore/zile.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de OM în asociere cu administrarea de acid ibandronic.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile nonclinice cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

In vivo, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea,

documentată prin studii cinetice cu ⁴⁵Ca și prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

La doze care erau considerabil mai mari decât dozele farmacologice eficiente, acidul ibandronic nu a avut niciun efect asupra mineralizării osoase.

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

Studii clinice în tratamentul hipercalcemiei asociată patologiei tumorale

Studiile clinice asupra hipercalcemiei de cauză malignă au demonstrat că efectul inhibitor al acidului ibandronic asupra osteolizei induse tumoral și specific asupra hipercalcemiei asociată patologiei tumorale se caracterizează prin scăderea calcemiei și excreție urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice pentru pacienții cu valoarea inițială a calcemiei corectate cu albumină $\geq 3,0$ mmol/L după rehidratare adecvată, au fost obținute următoarele rate de răspuns cu intervalele de încredere corespunzătoare.

Doza de acid ibandronic	% Pacienți cu răspuns	Interval de încredere 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Pentru acești pacienți și aceste doze, timpul median până la atingerea valorilor normale ale calcemiei a fost de 4 până la 7 zile. Timpul median până la recădere (revenirea la calcemia corectată cu albumină de peste 3,0 mmol/L) a fost de 18 până la 26 zile.

Studii clinice în prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu ibandronat 6 mg administrat intravenos a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durata de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (158 paciente) sau 6 mg ibandronat (154 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

Obiectivele principale de eficacitate

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un criteriu de evaluare complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi ne-vertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru ibandronat 6 mg intravenos față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcție de timp ($p = 0,004$). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus cu ibandronat 6 mg și a existat o reducere cu 40% a riscului EOA față de placebo (risc relativ 0,6, $p = 0,003$). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	Valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,48	1,19	$p=0,004$
Numărul de evenimente (per pacient)	3,64	2,65	$p=0,025$
Risc relativ de EOA	-	0,60	$p=0,003$

Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru ibandronat 6 mg intravenos comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacienții tratați cu ibandronat, deteriorarea calității vieții a fost semnificativ mai mică, comparativ cu placebo. O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezultate de eficacitate secundare (Pacienți cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	Valoarea p
Dureri osoase*	0,21	-0,28	$p<0,001$
Utilizare de analgezice*	0,90	0,51	$p=0,083$
Calitatea vieții*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

*Modificarea medie de la valoarea inițială până la ultima evaluare.

La pacienții tratați cu ibandronat, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbției osoase (piridinolina și deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranța administrării ibandronatului sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră sau cu durata de 15 minute a fost comparată într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu cancer de sân metastazat. Nu a fost observată nicio diferență privind indicatorii funcției renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari și nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{Cr} < 50$ mL/min.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea Iasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o perfuzie de 2 ore cu 2, 4 și 6 mg acid ibandronic, parametrii farmacocinetici sunt proporționali cu doza.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 L și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.

Metabolizare

Nu există nicio dovadă că acidul ibandronic este metabolizat la animale sau la om.

Eliminare

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10 - 60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatice inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv, 8 ore. La pacienții cu metastaze osoase, în cazul în care acidul ibandronic a fost administrat intravenos o dată la 4 săptămâni timp de 48 săptămâni, nu s-a observat acumulare sistemică.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valorile medii în intervalul 84-160 mL/minut.

Clearance-ul renal (aproximativ 60 mL/min la femeile sănătoase în perioada post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

La femei și bărbați biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

Rasă

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar foarte puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). La subiecții cu insuficiență renală severă (valoare medie estimată $Cl_{cr} = 21,2$ mL/min), ASC_{0-24h} medie ajustată la doză a crescut cu 110% comparativ cu cea de la voluntarii sănătoși. În studiul clinic farmacologic WP18551, după o singură doză de 6 mg administrată intravenos (perfuzie cu durata de 15 minute), ASC_{0-24} medie a crescut cu 14%, respectiv, cu 86%, la subiecții cu insuficiență renală ușoară (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 68,1$ mL/min) și moderată (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 41,2$ mL/min), comparativ cu voluntarii sănătoși (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 120$ mL/min). C_{max} medie nu a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară și a crescut cu 12% la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase tratate pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmaticice libere.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al parametrilor farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală se reduce cu vârsta, acesta este singurul factor care trebuie luat în considerare (vezi pct. insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

La pacienți cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Iasibon.

5.3. Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Ca în cazul altor bifosfonați, rinichiul a fost identificat ca organul țintă principal al toxicității sistemice.

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu au fost observate dovezi privind potențialul carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat activitate genotoxică a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

La șobolanii și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului al acidul ibandronic. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femeii la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosfonați). Acestea includ o scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), o creștere a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic, glacial
Acetat de sodiu trihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Iasibon nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.
După reconstituire: 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament un necesită condiții speciale de păstrare înainte de reconstituire.

După reconstituire: a se păstra la 2°C - 8°C (în frigider).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Iasibon 1 mg este disponibil în cutii care conțin 1 fiolă (fiolă din sticlă tip I a 2 mL)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/659/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - 21 ianuarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă a 2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de sare de sodiu, monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iasibon este indicat la pacienții adulți pentru

- Prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase
- Tratamentul hipercalcemiei asociată patologiei tumorale cu sau fără metastaze osoase

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Iasibon trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

Doze

Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenția evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval de cel puțin 15 minute.

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 mL/min. Medicii trebuie să consulte secțiunea *Pacienți cu insuficiență renală* (vezi pct. 4.2) pentru recomandările privind dozele și modul de administrare la acest grup de pacienți.

Tratamentul hipercalcemiei asociată patologiei tumorale

Înainte de tratamentul cu Iasibon, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/mL (0,9 %) soluție de clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici față de pacienții cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină* ≥ 3 mmol/L sau ≥ 12 mg/dL), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia

corectată cu albumină* < 3 mmol/L sau < 12 mg/dL), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/L)} = \text{calcemia (mmol/L)} - [0,02 \times \text{albumină (g/L)}] + 0,8$$

sau

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dL)} = \text{calcemia (mg/dL)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dL)}]$$

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/L la mg/dL, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (revenirea calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/L) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalcemie. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare (vezi pct. 5.2):

Clearance-ul creatininei (mL/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 mL în decurs de 15 minute
≥ 30 $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{cr} < 50$ mL/min.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conținutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase – adăugat la 100 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 mL soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienții cu insuficiență renală
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 mL soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

Este necesară prudență pentru ca Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.
- Hipocalcemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de inițierea administrării Iasibon pentru tratamentul metastazelor osoase, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace.

La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când Iasibon este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează acid ibandronic pentru indicații oncologice (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienții cu factori de risc concomitenți.

Următorii factori de risc trebuie să fie luați în considerare în evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta OM:

- Puterea medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai crescut pentru substanțele foarte puternice), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și dozele cumulative de terapie împotriva resorbției osoase)
- Cancer, afecțiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului
- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecțiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu, extracții dentare

Toți pacienții trebuie să fie încurajați să mențină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, și să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu, mobilitate dentară, durere sau umflare, ulcerări care nu se vindecă sau secreții pe durata tratamentului cu acid ibandronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă și să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea Iasibon.

Planul de abordare terapeutică pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie să fie stabilit în strânsă colaborare între medicul curant și un stomatolog sau chirurg oro-maxilo-facial cu o bună cunoaștere a OM. Întreruperea temporară a tratamentului cu Iasibon trebuie să fie luată în considerare până când afecțiunea se remite și factorii de risc sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Pacienți cu insuficiență renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Iasibon, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magneziemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, având în vedere că nu sunt disponibile date clinice, nu se pot face recomandări de dozaj (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

Excipienți cu efect cunoscut

Iasibon conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagnezemie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Iasibon nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretă în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile la femelele de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Iasibon nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori este asociat, cel mai frecvent, cu o creștere a temperaturii corpului. Scăderea concentrației plasmatică de calciu sub limita normală (hipocalcemie) este raportată mai puțin frecvent. De cele mai multe ori, nu este necesar un tratament specific, simptomele diminuându-se după câteva ore/zile.

În cazul prevenției evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase, tratamentul este asociat, cel mai frecvent, cu astenie, urmată de creșterea temperaturii corpului și cefalee.

Tabelul reacțiilor adverse

În Tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori: 311 pacienți tratați cu acidului ibandronic 2 mg sau 4 mg; Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 152 de pacienți tratați cu acid ibandronic 6 mg) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în urma administrării intravenoase a Iasibon

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții	Cistită, vaginită, candidoză orală			
Tumori benigne, maligne și nespecificate			Neoplasm cutanat benign			
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, discrazii sanguine			
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții de hipersensibilitate†, bronchospasm†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic† **	Agravare a astmului bronșic
Tulburări endocrine		Tulburări paratiroidiene				
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie**	Hipofosfatemie			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice			Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoțională			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, disgeuzie (pervertirea gustului)	Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie			
Tulburări oculare		Cataractă		Inflamație oculară† **		
Tulburări acustice și vestibulare			Surditate			
Tulburări cardiace		Bloc de ramură	Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitații			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Faringită	Edem pulmonar, stridor			
Tulburări gastrointestinale		Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastrointestinale, afecțiuni dentare	Gastroenterită, gastrită, ulcerații la nivelul cavității bucale, disfagie, cheilită			
Tulburări hepatobiliare			Colelitiază			
Afecțiuni		Afecțiuni	Erupție		Sindrom	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
cutanate și ale țesutului subcutanat		cutanate, echimoze	cutanată tranzitorie, alopecie		Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Osteoartrită, mialgii, artralгии, tulburări articulare, dureri osoase		Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar†**, Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)†	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară, chist renal			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Durere pelvină			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie, afecțiuni asemănătoare gripei**, edeme periferice, astenie, sete	Hipotermie			
Investigații diagnostice		Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Leziune, durere la nivelul locului de injectare			

**Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

Scăderea excreției renale de calciu poate fi însoțită de scăderea fosfatemiei, pentru care nu sunt necesare măsuri terapeutice. Concentrația plasmatică de calciu poate scădea până la valorile caracteristice din hipocalcemiei.

Afecțiune asemănătoare gripei

A apărut o afecțiune asemănătoare gripei care include febră, frisoane, dureri musculare și/sau osoase. În majoritatea cazurilor nu a fost necesar un tratament specific și simptomele s-au diminuat după câteva ore/zile.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de OM în asociere cu administrarea de acid ibandronic.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile nonclinice cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

In vivo, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea,

documentată prin studii cinetice cu ⁴⁵Ca și prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

La doze care erau considerabil mai mari decât dozele farmacologice eficiente, acidul ibandronic nu a avut niciun efect asupra mineralizării osoase.

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

Studii clinice în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Studiile clinice asupra hipercalcemiei de cauză malignă au demonstrat că efectul inhibitor al acidului ibandronic asupra osteolizei induse tumoral și specific asupra hipercalcemiei asociată patologiei tumorale se caracterizează prin scăderea calcemiei și excreție urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice pentru pacienții cu valoarea inițială a calcemiei corectate cu albumină $\geq 3,0$ mmol/L după rehidratare adecvată, au fost obținute următoarele rate de răspuns cu intervalele de încredere corespunzătoare.

Doza de acid ibandronic	% Pacienți cu răspuns	Interval de încredere 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Pentru acești pacienți și aceste doze, timpul median până la atingerea valorilor normale ale calcemiei a fost de 4 până la 7 zile. Timpul median până la recădere (revenirea la calcemia corectată cu albumină de peste 3,0 mmol/L) a fost de 18 până la 26 zile.

Studii clinice în prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu ibandronat 6 mg administrat intravenos a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durata de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (158 paciente) sau 6 mg ibandronat (154 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

Obiectivele principale de eficacitate

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost obiectiv complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi ne-vertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru ibandronat 6 mg intravenos față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcție de timp ($p = 0,004$). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus cu ibandronat 6 mg și a existat o reducere cu 40% a riscului EOA față de placebo (risc relativ 0,6, $p = 0,003$). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	Valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,48	1,19	$p=0,004$
Numărul de evenimente (per pacient)	3,64	2,65	$p=0,025$
Risc relativ de EOA	-	0,60	$p=0,003$

Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru ibandronat 6 mg intravenos comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcată sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacienții tratați cu ibandronat, deteriorarea calității vieții a fost semnificativ mai mică, comparativ cu placebo. O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezultate de eficacitate secundare (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	Valoarea p
Dureri osoase*	0,21	-0,28	$p<0,001$
Utilizare de analgezice*	0,90	0,51	$p=0,083$
Calitatea vieții*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

*Modificarea medie de la valoarea inițială până la ultima evaluare.

La pacienții tratați cu Iasibon, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbției osoase (piridinolina și deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranța administrării Iasibon sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră sau cu durata de 15 minute a fost comparată într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu cancer de sân metastazat. Nu a fost observată nicio diferență privind indicatorii funcției renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari și nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{Cr} < 50$ mL/min.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea Iasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o perfuzie de 2 ore cu 2, 4 și 6 mg acid ibandronic, parametrii farmacocinetici sunt proporționali cu doza.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 L și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatică umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.

Biotransformare

Nu există dovezi cu privire la metabolizarea acidul ibandronic la animale sau la om.

Eliminare

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10-60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatică inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv, 8 ore. La pacienții cu metastaze osoase, în cazul în care acidul ibandronic a fost administrat intravenos o dată la 4 săptămâni timp de 48 săptămâni, nu s-a observat acumulare sistemică.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valorile medii în intervalul 84-160 mL/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 mL/min la femeile sănătoase în perioada postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența între clearance-ul total aparent și clearance-ul renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

Rasa

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}). La subiecții cu insuficiență renală severă (valoare medie estimată

$Cl_{cr} = 21,2$ mL/min), ASC_{0-24h} medie ajustată la doză a crescut cu 110% comparativ cu cea de la voluntarii sănătoși. În studiul clinic farmacologic WP18551, după o singură doză de 6 mg administrată intravenos (perfuzie cu durata de 15 minute), ASC_{0-24} medie a crescut cu 14%, respectiv, cu 86%, la subiecții cu insuficiență renală ușoară (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 68,1$ mL/min) și moderată (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 41,2$ mL/min), comparativ cu voluntarii sănătoși (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 120$ mL/min). C_{max} medie nu a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară și a crescut cu 12% la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatiche libere.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al parametrilor farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi pct insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

La pacienții cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Iasibon.

5.3. Date preclinice de siguranță

În studiile nonclinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Ca în cazul altor bifosonați, rinichiul a fost identificat ca organul țintă principal al toxicității sistemice.

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu au fost observate dovezi privind potențialul carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat activitate genotoxică a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

La șobolani și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului al acidului ibandronic. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femeii la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosonați). Acestea includ o scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), o creștere a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic, glacial
Acetat de sodiu trihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Iasibon nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.
După reconstituire: 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înainte de reconstituire.
După reconstituire: A se păstra la 2°C - 8°C (la frigider).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Iasibon 2 mg este disponibil în cutii care conțin 1 fiolă (fiolă din sticlă tip I a 4 mL).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/659/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - 21 ianuarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1. Un flacon a 6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de sare de sodiu, monohidrat).

2.2. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iasibon este indicat la pacienții adulți pentru:

- Prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori cu sau fără metastaze osoase

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Iasibon trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

Doze

Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenția evenimentelor osoase este de 6 mg, administrate intravenos la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval de cel puțin 15 minute.

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 mL/min. Medicii trebuie să consulte paragraful *Pacienți cu insuficiență renală* (vezi pct. 4.2) pentru recomandările privind dozele și modul de administrare la acest grup de pacienți.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Înainte de tratamentul cu Iasibon, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/mL (0,9 %) soluție de clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici față de pacienții cu hipercalcemie de tip

umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină* ≥ 3 mmol/L sau ≥ 12 mg/dL), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină* < 3 mmol/L sau < 12 mg/dL), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/L)} = \text{calcemia (mmol/L)} - [0,02 \times \text{albumină (g/L)}] + 0,8$$

sau

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dL)} = \text{calcemia (mg/dL)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dL)}]$$

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/l la mg/dL, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (revenirea calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/L) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalcemie. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare (vezi pct. 5.2):

Clearance-ul creatininei (mL/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 mL în decurs de 15 minute
≥ 30 $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{cr} < 50$ mL/min.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conținutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase – adăugat la 100 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 mL soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 mL soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore.

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de inițierea administrării Iasibon pentru tratamentul metastazelor osoase, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace.

La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când Iasibon este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează acid ibandronic pentru indicații oncologice (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienții cu factori de risc concomitenți.

Următorii factori de risc trebuie să fie luați în considerare în evaluarea riscului unui pacient de a

dezvolta OM:

- Puterea medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai crescut pentru compuși foarte puternici), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și dozele cumulative de terapie împotriva resorbției osoase)
- Cancer, afecțiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului
- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecțiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu, extracții dentare

Toți pacienții trebuie să fie încurajați să mențină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, și să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu, mobilitate dentară, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau secreții pe durata tratamentului cu Iasibon. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă și să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea Iasibon.

Planul de management pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie să fie stabilit în strânsă colaborare între medicul curant și un stomatolog sau chirurg oro-maxilo-facial cu o bună cunoaștere a OM. Întreruperea temporară a tratamentului cu Iasibon trebuie să fie luată în considerare până când afecțiunea se remite și factorii de risc sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, soldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Pacienți cu insuficiență renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Iasibon, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu Iasibon, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magneziemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date clinice, nu se pot face recomandări de dozaj (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

Excipienți cu efect cunoscut

Iasibon conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Iasibon nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretă în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Iasibon nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonceroza de maxilar și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Tratamentului hipercalcemiei induse de tumori este asociat cel mai frecvent cu o creștere a temperaturii corpului. O scădere a concentrației plasmatice de calciu sub limita normală (hipocalcemie) este raportată mai puțin frecvent. De cele mai multe ori, nu este necesar un tratament specific, simptomele diminuându-se după câteva ore/zile.

În cazul prevenției evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase, tratamentul este asociat cel mai frecvent cu astenie, urmată de creșterea temperaturii corpului și cefalee.

Tabelul reacțiilor adverse

În Tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori: 311 pacienți tratați cu acidului ibandronic 2 mg sau 4 mg; Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 152 de pacienți tratați cu acidului ibandronic 6 mg) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în urma administrării intravenoase a Iasibon

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții	Cistită, vaginită, candidoză orală			
Tumori benigne, maligne și nespecificate			Neoplasm cutanat benign			
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, discrazii sanguine			
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții de hipersensibilitate†, bronchospasm†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic†*	Agravare a astmului bronșic
Tulburări endocrine			Tulburări paratiroidiene			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie**	Hipofosfatemie			
Tulburări psihice			Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoțională			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, disgeuzie (pervertire a gustului)	Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie			
Tulburări oculare		Cataractă		Inflamație oculară†**		
Tulburări acustice și vestibulare			Surditate			
Tulburări cardiace		Bloc de ramură	Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitații			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Faringită	Edem pulmonar, stridor			
Tulburări gastrointestinale		Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastrointestinale, afecțiuni dentare	Gastroenterită, gastrită, ulcerații la nivelul cavității bucale, disfagie, cheilită			
Tulburări hepatobiliare			Colelitiază			
Afecțiuni		Afecțiuni	Erupție		Sindrom	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
cutanate și ale țesutului subcutanat		cutanate, echimoze	cutanată tranzitorie, alopecie		Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Osteoartrită, mialgii, artralгии, tulburări articulare, dureri osoase		Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar†**, Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)†	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară, chist renal			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Durere pelvină			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie, afecțiune asemănătoare gripei**, edeme periferice, astenie, sete	Hipotermie			
Investigații diagnostice		Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Leziuni, durere la nivelul locului de injectare			

**Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

Scăderea excreției renale de calciu poate fi însoțită de scăderea fosfatemiei, pentru care nu sunt necesare măsuri terapeutice. Concentrația plasmatică de calciu poate scădea până la valori caracteristice hipocalcemiei.

Afecțiuni asemănătoare gripei

A apărut o afecțiune asemănătoare gripei care include febră, frisoane, dureri musculare și/sau osoase. În majoritatea cazurilor nu a fost necesar un tratament specific și simptomele s-au diminuat după câteva ore/zile.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de OM în asociere cu acidul ibandronic după punerea pe piață.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu lasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile nonclinice cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa

minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

In vivo, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea, documentată prin studii cinetice cu ⁴⁵Ca și prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

La doze care erau considerabil mai mari decât dozele farmacologice eficiente, acidul ibandronic nu a avut niciun efect asupra mineralizării osoase.

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

Studii clinice în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Studiile clinice asupra hipercalcemiei de cauză malignă au demonstrat că efectul inhibitor al acidului ibandronic asupra osteolizei induse tumoral și specific asupra hipercalcemiei induse de tumori se caracterizează prin scăderea calcemiei și excreție urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice pentru pacienții cu valoarea inițială a calcemiei corectate cu albumină $\geq 3,0$ mmol/L după rehidratare adecvată, au fost obținute următoarele rate de răspuns cu intervalele de încredere corespunzătoare.

Doza de acid ibandronic	% Pacienți cu răspuns	Interval de încredere 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Pentru acești pacienți și aceste doze, timpul median până la atingerea valorilor normale ale calcemiei a fost de 4 până la 7 zile. Timpul median până la recădere (revenirea la calcemia corectată cu albumină de peste 3,0 mmol/L) a fost de 18 până la 26 zile.

Studii clinice în prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase, și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu ibandronat 6 mg administrat intravenos a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durata de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (158 paciente) sau 6 mg ibandronat (154 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

Obiectivele principale de eficacitate

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un criteriu de evaluare complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi ne-vertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru ibandronat 6 mg intravenos față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcție de timp ($p = 0,004$). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus cu ibandronat 6 mg și a existat o reducere cu 40% a riscului EOA față de placebo (risc relativ 0,6, $p = 0,003$). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Pacienți cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	Valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,48	1,19	$p=0,004$
Numărul de evenimente (per pacient)	3,64	2,65	$p=0,025$
Risc relativ de EOA	-	0,60	$p=0,003$

Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru ibandronat 6 mg intravenos comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacienții tratați cu ibandronat, deteriorarea calității vieții a fost semnificativ mai mică, comparativ cu placebo. O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezultate de eficacitate secundare (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	Valoarea p
Dureri osoase*	0,21	-0,28	$p<0,001$
Utilizare de analgezice*	0,90	0,51	$p=0,083$
Calitatea vieții*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

*Modificarea medie de la valoarea inițială până la ultima evaluare.

La pacienții tratați cu ibandronat, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbției osoase (piridinolina și deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranța administrării ibandronat sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră sau cu durata de 15 minute a fost comparată într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu cancer de sân metastazat. Nu a fost observată nicio diferență privind indicatorii funcției renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul

ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari și nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{Cr} < 50$ mL/min.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea lasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o perfuzie de 2 ore cu 2, 4 și 6 mg acid ibandronic, parametrii farmacocinetici sunt proporționali cu doza.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 L și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatiche umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.

Biotransformare

Nu există dovezi cu privire la metabolizarea acidul ibandronic la animale sau la om.

Eliminare

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10-60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatiche inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respective, 8 ore. La pacienții cu metastaze osoase, în cazul în care acidul ibandronic a fost administrat intravenos o dată la 4 săptămâni timp de 48 săptămâni, nu s-a observat acumulare sistemică.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valorile medii în intervalul 84-160 mL/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 mL/min la femeile sănătoase în perioada postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

Rasa

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar foarte puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). La subiecții cu insuficiență renală severă (valoare medie estimată $Cl_{cr} = 21,2$ mL/min), ASC_{0-24h} medie ajustată la doză a crescut cu 110% comparativ cu cea de la voluntarii sănătoși. În studiul clinic farmacologic WP18551, după o singură doză de 6 mg administrată intravenos (perfuzie cu durata de 15 minute), ASC_{0-24} medie a crescut cu 14%, respectiv, cu 86%, la subiecții cu insuficiență renală ușoară (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 68,1$ mL/min) și moderată (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 41,2$ mL/min), comparativ cu voluntarii sănătoși (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 120$ mL/min). C_{max} medie nu a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară și a crescut cu 12% la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmaticice libere.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al parametrilor farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi pct. insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

La pacienții cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Iasibon.

5.3. Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Ca în cazul altor bifosonați, rinichiul a fost identificat ca organul țintă principal al toxicității sistemice.

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu au fost observate dovezi privind potențialul carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat activitate genotoxică a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

La șobolanii și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului al acidul ibandronic.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femei la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosonați). Acestea includ o scădere a numărului de locuri de

implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), o creștere a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic, glacial
Acetat de sodiu trihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Iasibon nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.
După reconstituire: 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înainte de reconstituire.
După reconstituire: A se păstra la 2°C - 8°C (la frigider).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Iasibon 6 mg este disponibil în cutii care conțin 1, 5 și 10 flacoane (flacon din sticlă tip I a 9 mL)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.
Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/659/005

EU/1/10/659/006

EU/1/10/659/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - 21 ianuarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 50 mg (sub formă de acid ibandronic sodic monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține lactoză 0,86 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iasibon este indicat la pacienții adulți pentru prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Iasibon trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

Doze

Doza recomandată este de un comprimat filmat a 50 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min), nu este necesară ajustarea dozelor.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) este recomandată o ajustare a dozării la un comprimat filmat de 50 mg, administrat o dată la două zile (vezi pct. 5.2).

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min), doza recomandată este de un comprimat filmat de 50 mg o dată pe săptămână. Vezi instrucțiunile de dozaj de mai sus.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iasibon la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele de Iasibon trebuie utilizate după un repaus alimentar nocturn (de cel puțin 6 ore) și înainte de prima masă a zilei. De asemenea, medicamentele și suplimentele (inclusiv calciu) trebuie evitate înainte de a administra comprimatele Iasibon. Repausul alimentar trebuie continuat timp de cel puțin încă 30 minute după administrarea comprimatului. Apa poate fi consumată oricând în timpul tratamentului cu Iasibon (vezi pct. 4.5). Nu trebuie utilizată apa cu o concentrație ridicată de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații ridicate de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi cu un pahar plin cu apă (180 până la 240 mL), timp în care pacientul trebuie să stea în poziție verticală, așezat sau în picioare.
- În următoarele 60 minute după ce s-a administrat Iasibon, pacientul nu trebuie să se așeze în clinostatism.
- Pacientul nu trebuie să lase comprimatul să se dizolve în cavitatea bucală, să îl mestece sau să îl sfărâme, datorită potențialelor ulceratii orofaringiene.
- Apa este singura băutură cu care poate fi administrat Iasibon.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acidul ibandronic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie
- Anomalii ale esofagului care întârzie golirea esofagiană, cum sunt strictura sau acalazia
- Imposibilitatea de a sta în șezut sau în ortostatism timp de cel puțin 60 minute

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de începerea terapiei cu Iasibon, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficient. La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

Iritația gastro-intestinală

Bifosfonații administrați oral pot determina iritația locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Datorită acestor efecte iritante posibile și a potențialului de agravare a bolii existente, administrarea de Iasibon trebuie făcută cu precauție la pacientele cu probleme active la nivel gastro-intestinal superior (de exemplu, cunoscutul esofag Barrett, disfagia, alte boli esofagiene, gastrita, duodenita sau ulcere).

La pacientele tratate cu bifosfonați pe cale orală au fost raportate reacții adverse cum sunt esofagită, ulcere esofagiene și eroziuni esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rareori fiind însoțite de sângerare sau urmate de strictură esofagiană sau perforație. Riscul reacțiilor adverse esofagiene severe pare a fi mai mare la pacientele care nu respectă instrucțiunile de dozare și/sau care continuă să ia bifosfonați pe cale orală după apariția simptomelor sugestive pentru iritația esofagiană. Pacientele trebuie să acorde o atenție deosebită și să fie în măsură să respecte instrucțiunile de dozare (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să fie atenți la orice semne sau simptome care semnaleză o posibilă reacție esofagiană în timpul tratamentului, iar pacienții trebuie să fie instruiți să întrerupă administrarea de Iasibon și să solicite consult medical în cazul în care dezvoltă disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis sau agravarea pirozisului existent.

În timp ce în studiile clinice controlate nu a fost observat un risc crescut la administrarea pe cale orală de bifosfonați, au existat raportări după punerea pe piață de ulcere gastrice și duodenale, unele severe și cu complicații.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonații sunt asociați cu apariția iritației gastro-intestinale, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente a acestora.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează acid ibandronic pentru indicații oncologice (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienții cu factori de risc concomitenți.

Următorii factori de risc trebuie să fie luați în considerare în evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta OM:

- Puterea medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai crescut pentru compuși foarte puternici), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și dozele cumulative de terapie împotriva resorbției osoase)
- Cancer, afecțiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului
- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecțiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu, extracții dentare

Toți pacienții trebuie să fie încurajați să mențină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic și să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu, mobilitate dentară, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau secreții pe durata tratamentului cu Iasibon. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă și să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea Iasibon.

Planul de management pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie să fie stabilit în strânsă colaborare între medicul curant și un stomatolog sau chirurg oro-maxilo-facial cu o bună cunoaștere a OM.

Întreruperea temporară a tratamentului cu Iasibon trebuie să fie luată în considerare până când afecțiunea se remite și factorii de risc sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual.

În timpul tratamentului cu bifosonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, soldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Funcția renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Iasibon, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu Iasibon, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magnezemia să fie monitorizate.

Afecțiuni ereditare rare

Iasibon comprimate conțin lactoză și pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosonați, este indicată precauție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicament-alimente

Este posibil ca, produsele care conțin calciu sau alți cationi multivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fier), inclusiv laptele și alimentele, să interfere cu absorbția comprimatelor de Iasibon. De aceea, în cazul unor astfel de produse, inclusiv alimentele, ingestia trebuie întârziată cu cel puțin 30 minute după administrarea orală.

În cazul în care comprimatele de Iasibon au fost administrate la 2 ore după un prânz standard, biodisponibilitatea a fost scăzută cu aproximativ 75%. De aceea, se recomandă ca administrarea comprimatelor să se facă după un repaus alimentar nocturn (de cel puțin 6 ore) și repausul alimentar să continue cel puțin 30 minute după administrarea dozei (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

Antagoniști ai receptorilor H₂ sau alte medicamente care cresc pH-ul gastric

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la femeile aflate în perioada postmenopauză, ranitidina administrată intravenos, a determinat creșterea biodisponibilității acidului ibandronic cu aproape 20% (ceea ce se încadrează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic), probabil ca rezultat al acidității gastrice scăzute. Cu toate acestea, în cazul administrării de Iasibon concomitent cu antagoniști H₂ sau cu alte medicamente care cresc pH-ul gastric, nu este necesară ajustarea dozei.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonații sunt asociați cu apariția iritației gastro-intestinale, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente a acestora (vezi pct. 4.4).

Aminoglicozide

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Iasibon nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretă în laptele uman. După administrarea intravenoasă studiile efectuate la femeile de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Iasibon nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar, iritația gastro-intestinală și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Tratamentul a fost asociat, cel mai frecvent, cu o scădere a concentrației plasmaticice de calciu sub limita normală (hipocalcemie), urmată de dispepsie.

Tabelul reacțiilor adverse

În Tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din 2 studii clinice pivot de fază III (Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 286 de pacienți tratați cu Iasibon 6 mg administrat oral) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate după administrarea orală de ibandronat

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie			
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții de hipersensibilitate†, bronhospasme†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic† **	Agravare a astmului bronșic
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie**				
Tulburări ale sistemului nervos			Parestezie disgeuzie (pervertire a gustului)			
Tulburări oculare				Inflamația oculară† **		
Tulburări gastrointestinale		Esofagită, dureri abdominale, dispepsie, greață	Hemoragie, ulcer duodenal, gastrită, disfagie, xerostomie			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit		Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†,	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
					dermatită buloasă†	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală	Osteonecroză de maxilar†**, Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonatelor)†	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Azotemie (uremie)			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie	Dureri toracice, afecțiune asemănătoare gripei, stare generală de rău, durere			
Investigații diagnostice			Creșterea valorilor sanguine ale hormonului paratiroidian			

** Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

Scăderea excreției renale de calciu poate fi însoțită de scăderea fosfatemiei, pentru care nu sunt necesare măsuri terapeutice. Concentrația plasmatică de calciu poate scădea până la valori caracteristice hipocalcemiei.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de OM în asociere cu acidul ibandronic după punerea pe piață.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Iasibon. Cu toate acestea, supradozajul oral poate determina evenimente gastro-intestinale superioare, cum sunt dureri gastrice, arsuri la stomac, esofagită, gastrită sau ulcer. Pentru a lega Iasibon, trebuie administrate lapte sau antiacide. Din cauza riscului de apariție a iritațiilor esofagiene, nu trebuie indusă vărsătura și pacientul trebuie să rămână în poziție verticală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

In vivo, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea, documentată prin studii cinetice cu ⁴⁵Ca și prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

La doze care erau considerabil mai mari decât dozele farmacologice eficace, acidul ibandronic nu a avut niciun efect asupra mineralizării osoase.

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne. La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase, și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu ibandronat 50 mg comprimate, a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durata de

96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (277 paciente) sau ibandronat 50 mg (287 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

Obiectivele principale de eficacitate

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un obiectiv complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi ne-vertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru ibandronat 50 mg administrat oral față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ($p = 0,041$). De asemenea, a existat o reducere cu 38% a riscului EOA pentru pacienții tratați cu ibandronat față de placebo (risc relativ 0,62, $p = 0,003$). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Pacinte cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=277	Ibandronat 50 mg n=287	Valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,15	0,99	p=0,041
Risc relativ de EOA	-	0,62	p=0,003

Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru ibandronat 50 mg comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor comparativ cu placebo. Deteriorarea calității vieții și statusul performanței OMS au fost semnificativ mai mici la pacienții tratați cu ibandronat, comparativ cu placebo. Concentrațiile urinare ale marker-ului de resorbție osoasă CTx (telopectida C-terminală eliberată din colagenul de tip I) au fost semnificativ reduse în grupul tratat cu ibandronat, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Această reducere a concentrației urinare a CTx s-a corelat în mod semnificativ cu obiectivul principal de eficacitate RPMO (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultate de eficacitate secundare (Pacinte cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Placebo n=277	Ibandronat 50 mg n=287	Valoarea p
Dureri osoase*	0,20	-0,10	p=0,001
Utilizare de analgezice*	0,85	0,60	p=0,019

Calitatea vieții*	-26,8	-8,3	p=0,032
Scorul de performanță OMS*	0,54	0,33	p=0,008
CTx urinar**	10,95	-77,32	p=0,001

*Modificarea medie de la valoarea inițială până la ultima evaluare.

**Modificarea mediană de la valoarea inițială până la ultima evaluare.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea ibandronat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastro-intestinal superior este rapidă. După administrarea în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatiche maxime au fost atinse în 0,5 până la 2 ore (timpul median 1 oră), iar biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 0,6%. Mărimea absorbției este afectată în cazul administrării concomitente cu alimente și băuturi (altele decât apa). Biodisponibilitatea este redusă cu aproximativ 90%, la administrarea acidului ibandronic cu un mic dejun standard comparativ cu biodisponibilitatea la administrarea în condiții de repaus alimentar. În cazul administrării cu 30 minute înainte de masă, reducerea biodisponibilității este de aproximativ 30%. În cazul administrării acidului ibandronic cu 60 minute înainte de masă nu s-a înregistrat o reducere marcantă a biodisponibilității .

În cazul administrării Iasibon comprimatele la 2 ore după o masă standard, biodisponibilitatea a fost redusă cu aproximativ 75%. De aceea, se recomandă ca, comprimatele să fie administrate după un repaus alimentar nocturn (minim 6 ore) și repausul alimentar trebuie să fie continuat timp de cel puțin încă 30 minute după administrarea dozei (vezi pct. 4.2).

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 L și proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrații terapeutice, legarea de proteinele plasmatiche umane este de aproximativ 87%, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.

Biotransformare

Nu există dovezi cu privire la metabolizarea acidului ibandronic la animale sau om.

Eliminare

Cantitatea de acid ibandronic absorbită este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50%), iar cantitatea rămasă este eliminată nemodificată prin rinichi. Frația neabsorbită de acid ibandronic este eliminată nemodificată în fecale.

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10–60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatiche inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respective, 8 ore.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii în intervalul 84-160 mL/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 mL/min la femeile sănătoase în perioada postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

Rasa

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există puține date disponibile privind pacienții de origine africană.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu grade diferite de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). Subiecții cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} \leq 30$ mL/min) la care s-a administrat oral acid ibandronic 10 mg, zilnic timp de 21 zile, au avut concentrații plasmatiche de 2-3 ori mai mari decât subiecții cu funcție renală normală ($Cl_{cr} \geq 80$ mL/min). La subiecții cu insuficiență renală severă, clearance-ul total al acidului ibandronic a scăzut la 44 mL/min comparativ cu 129 mL/min la subiecții cu funcția renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatiche libere.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca factor independent al parametrilor farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade cu vârsta, acesta este singurul factor care trebuie luat în considerare (vezi pct. insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

La pacienți cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Iasibon.

5.3. Date preclinice de siguranță

În studiile nonclinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Ca în cazul altor bifosfonați, rinichiul a fost identificat ca organul țintă principal al toxicității sistemice.

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu au fost observate dovezi privind potențialul carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat activitate genotoxică a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

La șobolani și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos sau oral, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului al acidului ibandronic. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femeii la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosfonați). Acestea includ o scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), creșterea malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Povidonă

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Amidon de porumb pregelatinizat

Dibehenat de glicerol

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului:

Lactoză monohidrat

Macrogol 4000

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Iasibon 50 mg comprimate filmate este disponibil în blistere din Poliamidă/Al/PVC-folie de aluminiu cu 3, 6, 9, 28 și 84 comprimate filmate în cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
15351 Pallini, Attiki
Grecia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - 21 ianuarie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
15351 Pallini,
Attiki
Grecia

Comprimat fimat

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
15351 Pallini,
Attiki
Grecia

Și

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare fiolă cu 1 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 1 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 fiolă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament un necesită condiții speciale pentru păstrare înainte de reconstituire. După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C - 8°C (la frigider)

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/659/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Iasibon 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Fiolă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Iasibon 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mL

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare fiolă conține acid ibandronic 2 mg (sub forma de sare de sodiu monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acetat de sodiu trihidrat, clorură de sodiu, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 fiolă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament un necesită condiții speciale pentru păstrare înainte de reconstituire. După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C - 8°C (la frigider)

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/659/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Iasibon 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Fiolă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Iasibon 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 mL

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu 6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
5 flacoane
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament un necesită condiții speciale pentru păstrare înainte de reconstituire. După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C - 8°C (la frigider)

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Iasibon 6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Iasibon 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 mL

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 50 mg comprimate filmate
acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 50 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Comprimatele conțin, de asemenea, lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
3 comprimate filmate
6 comprimate filmate
9 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu lăsați comprimatele să se dizolve în gură, nu le mestecați sau sfărâmați.
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini, Attiki
Grecia
Tel.: +302106604300

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Iasibon 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iasibon 50 mg comprimate filmate
acid ibandronic

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

LU
MA
MI
JO
VI
SB
DU

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru pacient

Iasibon 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acid ibandronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Iasibon
3. Cum se administrează Iasibon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iasibon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează

Iasibon conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Iasibon este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite „metastaze osoase”).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi)
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie

De asemenea, Iasibon poate fi prescris dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori.

Iasibon acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Iasibon

Nu vi se va administra Iasibon

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament care sunt enumerate la pct. 6
- dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Iasibon.

Atenționări și precauții

O reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea țesutului osos din maxilar) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru afecțiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea și după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariției OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauții pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracție dentară planificată
- nu primiți îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic
- sunteți fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)
- ați fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Iasibon.

Pe durata tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv să vă spălați cu regularitate pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtați proteză dentară, trebuie să vă asigurați că proteza se potrivește bine. Dacă urmați tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracție dentară), informați-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic și spuneți-i stomatologului că urmați tratament cu Iasibon.

Contactați imediat medicul și stomatologul dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, dinți care se mișcă, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau scurgeri, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Iasibon:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau a oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacție alergică.

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți la înghițire, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Iasibon nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Iasibon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Iasibon poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Iasibon.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se administrează un tip de antibiotic injectabil numit „aminoglicozidă” cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Iasibon pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Iasibon dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

Iasibon conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Iasibon

Administrarea medicamentului

- Iasibon este administrat, în mod normal, de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății specializat în tratamentul cancerului.
- medicamentul se administrează în perfuzie într-o venă

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Iasibon pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

Cât Iasibon vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide cât Iasibon vi se va administra în funcție de boala dumneavoastră. Dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase, doza recomandată este de 3 flacoane (6 mg) la fiecare 3-4 săptămâni, administrată în perfuzie într-o venă în decurs de cel puțin 15 minute.

Dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori, atunci doza recomandată este de 1 flacon (2 mg) sau 2 flacoane (4 mg) administrate într-o singură doză, în funcție de severitatea bolii dumneavoastră. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie într-o venă în decurs de două ore. Poate fi luată în considerare repetarea dozei în cazul unui răspuns insuficient sau dacă boala dumneavoastră reapare.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza și durata perfuziei intravenoase dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2).
- reacții adverse severe la nivelul pielii
- durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- creștere a temperaturii corpului
- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri la nivelul oaselor, mușchilor și articulațiilor. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, senzație de rău, vărsături sau diaree (scaune moi)
- concentrații scăzute de calciu sau fosfat în sânge
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge cum ar fi gamma-GT sau creatinină
- tulburare a bătăilor inimii numită „bloc de ramură”
- dureri osoase sau musculare
- durere de cap, senzație de amețală sau slăbiciune
- senzație de sete, durere în gât, modificări ale gustului
- umflarea picioarelor și a labelor picioarelor
- dureri ale articulațiilor, artrită sau alte probleme ale articulațiilor
- afecțiuni ale glandei paratiroide
- vânăătăi
- infecții
- o afecțiune a ochilor numită „cataractă”
- afecțiuni ale pielii
- afecțiuni dentare.

Mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane):

- tremurături sau frisoane
- scădere prea mare a temperaturii corpului („hipotermie”)
- o afecțiune a vaselor de sânge din creier numită „tulburare cerebrovasculară” (atac vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)

- tulburări circulatorii și ale inimii (incluzând palpitații, infarct miocardic, hipertensiune arterială (presiune ridicată a sângelui) și varice)
- modificări ale celulelor sângelui („anemie”)
- o concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge
- acumulare de lichid și umflare („limfedem”)
- lichid în plămâni
- afecțiuni ale stomacului cum ar fi „gastroenterită” sau „gastrită”
- calculi biliari (pietre la nivelul veziculei biliare)
- imposibilitatea de a urina, cistită (inflamarea vezicii urinare)
- migrenă
- durere la nivelul nervilor, leziuni ale rădăcinii nervilor
- surditate
- creșterea sensibilității la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului
- dificultăți la înghițire
- ulcerații orale, inflamația buzelor („cheilită”), candidoză la nivelul cavității bucale
- mâncărimi sau senzație de furnicături în jurul gurii
- durere pelvină, secreție, mâncărimi sau durere vaginală
- o formațiune la nivelul pielii numită „tumoră benignă a pielii”
- pierderi de memorie
- tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoțională sau dispoziție schimbătoare
- erupție trecătoare pe piele
- căderea părului
- leziune sau durere la nivelul locului de injectare
- pierdere în greutate
- chist la nivelul rinichilor (pungă cu lichid la nivelul rinichilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iasibon

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C-8°C (la frigider)
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iasibon

- Substanța activă este acidul ibandronic. O fiolă cu 1 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 1 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Iasibon și conținutul ambalajului

Iasibon este o soluție incoloră, limpede. Iasibon 1 mg este disponibil în cutii care conțin 1 fiolă (fiolă din sticlă tip I, 2 mL, cu dop din cauciuc brombutilic).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Fabricantul

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

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

España

Pharmathen S.A.

Polska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze: Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenirea evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos, la interval de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase tratați pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare:

Clearance-ul creatininei (mL/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
--------------------------------------	------	---

≥ 50 Cl _{cr} < 80	6 mg (6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 mL în decurs de 15 minute
≥ 30 Cl _{cr} < 50	4 mg (4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu Cl_{cr} < 50 mL/min.

Doze: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Iasibon se administrează, în general, în spital. Doza este stabilită de medic, având în vedere următorii factori.

Înainte de inițierea tratamentului cu Iasibon, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/mL (0,9 %) clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină* ≥ 3 mmol/L sau ≥ 12 mg/dL), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină* < 3 mmol/L sau < 12 mg/dL), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

Calcemia corectată cu albumină (mmol/L) = calcemia (mmol/L) - [0,02 x albumină (g/L)] + 0,8

sau

Calcemia corectată cu albumină (mg/dL) = calcemia (mg/dL) + 0,8 x [4 - albumină (g/dL)]

Pentru a transforma calcemia corectată cu albumină din mmol/L la mg/dL, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (revenirea calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/L) a fost de 18-19 zile pentru doze de 2 mg și 4 mg. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

Modul și calea de administrare

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

În acest scop, conținutul unui flacon trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase la pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase - adăugat la 100 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 mL soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în cel puțin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secțiunea anterioară care prezintă dozele, pentru pacienții cu insuficiență renală
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 mL soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore

Notă:

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%. Soluțiile care conțin calciu nu trebuie amestecate cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Se recomandă ca după diluare, medicamentul să fie utilizat imediat (vezi pct. 5 al acestui prospect „Cum se păstrează Iasibon”).

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

Frecvența administrării

Pentru tratamentul hipercalcemiei induse de tumori, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă, se administrează, în general, într-o singură perfuzie.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, pentru prevenirea evenimentelor osoase, perfuzia cu Iasibon se repetă la intervale de 3-4 săptămâni.

Durata tratamentului

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalcemiei. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, perfuzia cu Iasibon trebuie administrată la intervale de 3-4 săptămâni. În studiile clinice, tratamentul a fost continuat până la 96 săptămâni.

Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari.

Hipocalcemia relevantă clinic (valori foarte mici ale concentrației calciului în sânge) trebuie corectată prin administrarea intravenoasă de gluconatul de calciu.

Prospect: informații pentru pacient

Iasibon 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acid ibandronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Iasibon
3. Cum se administrează Iasibon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iasibon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează

Iasibon conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Iasibon este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite metastaze osoase).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi)
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie

De asemenea, Iasibon poate fi prescris dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori.

Iasibon acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Iasibon

Nu vi se va administra Iasibon

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament care sunt enumerate la pct. 6
- dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Iasibon.

Atenționări și precauții

O reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea țesutului osos din maxilar) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru afecțiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea și după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariției OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauții pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracție dentară planificată
- nu primiți îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic
- sunteți fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)
- ați fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Iasibon.

Pe durata tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv să vă spălați cu regularitate pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtați proteză dentară, trebuie să vă asigurați că proteza se potrivește bine. Dacă urmați tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracție dentară), informați-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic și spuneți-i stomatologului că urmați tratament cu Iasibon.

Contactați imediat medicul și stomatologul dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, dinți care se mișcă, durere sau umflare, ulcerazioni care nu se vindecă sau scurgeri, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Iasibon:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau a oricăror altor minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacție alergică.

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți la înghițire, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Iasibon nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Iasibon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Iasibon poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Iasibon.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se administrează un tip de antibiotic injectabil numit aminoglicozidă, cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Iasibon pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Iasibon dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

Iasibon conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Iasibon

Administrarea medicamentului

- Iasibon este administrat, în mod normal, de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății, specializat în tratamentul cancerului.
- se administrează în perfuzie într-o venă

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Iasibon pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

Cât Iasibon vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide cât Iasibon vi se va administra în funcție de boala dumneavoastră. Dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase, doza recomandată este de 3 flacoane (6 mg) la fiecare 3-4 săptămâni, administrată în perfuzie într-o venă în decurs de cel puțin 15 minute.

Dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori, atunci doza recomandată este de 1 flacon (2 mg) sau 2 flacoane (4 mg) administrate într-o singură doză, în funcție de severitatea bolii dumneavoastră. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie într-o venă în decurs de două ore. Poate fi luată în considerare repetarea dozei în cazul unui răspuns insuficient sau dacă boala dumneavoastră re apare.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza și durata perfuziei intravenoase dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2).
- reacții adverse severe la nivelul pielii
- durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri la nivelul oaselor, mușchilor și articulațiilor. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- creștere a temperaturii corpului
- durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, senzație de rău, vărsături sau diaree (scaune moi)
- concentrații scăzute de calciu sau fosfat în sânge
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge cum ar fi gamma-GT sau creatinină
- o tulburare a bătăilor inimii numită „bloc de ramură”
- dureri osoase sau musculare
- durere de cap, senzație de amețală sau senzație de slăbiciune
- senzație de sete, durere în gât, modificări ale gustului
- umflarea picioarelor și a labelor picioarelor
- dureri ale articulațiilor, artrită sau alte probleme ale articulațiilor
- afecțiuni ale glandei paratiroide
- vânățai
- infecții
- o afecțiune a ochilor numită cataractă
- afecțiuni ale pielii
- afecțiuni dentare.

Mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane):

- tremurături sau frisoane
- scădere prea mare a temperaturii corpului („hipotermie”)

- o afecțiune a vaselor de sânge din creier numită „tulburare cerebrovasculară” (atac vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)
- tulburări circulatorii și ale inimii (incluzând palpitații, infarct miocardic, hipertensiune arterială și varice)
- modificări ale celulelor sângelui („anemie”)
- o concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge
- acumulare de lichid și umflare („limfedem”)
- lichid în plămâni
- afecțiuni ale stomacului cum ar fi „gastroenterită” sau „gastrită”
- calculi biliari (pietre la nivelul veziculei biliare)
- imposibilitatea de a urina, cistită (inflamarea vezicii urinare)
- migrenă
- durere la nivelul nervilor, leziuni ale rădăcinii nervilor
- surditate
- creșterea sensibilității la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului
- dificultăți la înghițire
- ulcerații orale, inflamația buzelor („cheilită”), candidoză la nivelul cavității bucale
- mâncărimi sau senzație de furnicături în jurul gurii
- durere pelvină, secreție, mâncărimi sau durere vaginală
- o formațiune la nivelul pielii numită tumoră benignă a pielii
- pierderi de memorie
- tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoțională sau dipoziiție schimbătoare
- erupție trecătoare pe piele
- căderea părului
- leziune sau durere la nivelul locului de injectare
- pierdere în greutate
- chist la nivelul rinichilor (pungă cu lichid la nivelul rinichilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iasibon

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C-8°C (la frigider).
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iasibon

- Substanța activă este acidul ibandronic. O fiolă cu 2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Iasibon și conținutul ambalajului

Iasibon este o soluție incoloră, limpede. Iasibon 2 mg este disponibil în cutii care conțin 1 fiolă (fiolă din sticlă tip I, 4 mL, cu dop din cauciuc bromobutilic).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Fabricantul

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze: Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenirea evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos, la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase tratați pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare:

Clearance-ul creatininei (mL/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 Cl _{cr} < 80	6 mg (6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 mL în decurs de 15 minute
≥ 30 Cl _{cr} < 50	4 mg (4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer Cl_{cr} < 50 mL/min.

Doze: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Iasibon se administrează, în general, în spital. Doza este stabilită de medic, având în vedere următorii factori.

Înainte de inițierea tratamentului cu Iasibon, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/mL (0,9 %) clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină* ≥ 3 mmol/L sau ≥ 12 mg/dL), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină* < 3 mmol/L sau < 12 mg/dL), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus nici un beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

Calcemia corectată cu albumină (mmol/L) = calcemia (mmol/L) - [0,02 x albumină (g/L)] + 0,8

sau

Calcemia corectată cu albumină (mg/dL) = calcemia (mg/dL) + 0,8 x [4 - albumină (g/dL)]

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/L la mg/dL, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (revenirea calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/L) a fost de 18-19 zile pentru doze de 2 mg și 4 mg. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

Modul și calea de administrare

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

În acest scop, conținutul unui flacon trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase la pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase - adăugat la 100 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 mL soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în cel puțin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secțiunea anterioară care prezintă dozele, pentru pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 mL soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore.

Notă:

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%. Soluțiile care conțin calciu nu trebuie amestecate cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Se recomandă ca după diluare, medicamentul să fie utilizat imediat (vezi pct. 5 al acestui prospect „Cum se păstrează Iasibon”).

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

Frecvența administrării

Pentru tratamentul hipercalcemiei induse de tumori, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă, se administrează, în general, într-o singură perfuzie.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, pentru prevenirea evenimentelor osoase, perfuzia cu Iasibon se repetă la intervale de 3-4 săptămâni.

Durata tratamentului

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalcemiei. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, perfuzia cu Iasibon trebuie administrată la intervale de 3-4 săptămâni. În studiile clinice, tratamentul a fost continuat până la 96 săptămâni.

Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari.

Hipocalcemia relevantă clinic (valori foarte mici ale concentrației calciului în sânge) trebuie corectată prin administrarea intravenoasă de gluconat de calciu.

Prospect: informații pentru pacient

Iasibon 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acid ibandronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

CCe găsiți în acest prospect:

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Iasibon
3. Cum se administrează Iasibon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iasibon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează

Iasibon conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Iasibon este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite „metastaze” osoase).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi)
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie

De asemenea, Iasibon poate fi prescris dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori.

Iasibon acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Iasibon

Nu vi se va administra Iasibon

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Iasibon.

Atenționări și precauții

O reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea țesutului osos din maxilar) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru afecțiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea și după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariției OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauții pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracție dentară planificată
- nu primiți îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic
- sunteți fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)
- ați fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Iasibon.

Pe durata tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv să vă spălați cu regularitate pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtați proteză dentară, trebuie să vă asigurați că proteza se potrivește bine. Dacă urmați tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracție dentară), informați-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic și spuneți-i stomatologului că urmați tratament cu Iasibon.

Contactați imediat medicul și stomatologul dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, dinți care se mișcă, durere sau umflare, ulcerări care nu se vindecă sau scurgeri, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Iasibon:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau a oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacție alergică.

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți la înghițire, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Iasibon nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Iasibon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Iasibon poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Iasibon.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se administrează un tip de antibiotic injectabil numit aminoglicozidă cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Iasibon pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Iasibon dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

Iasibon conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Iasibon

Administrarea medicamentului

- Iasibon este administrat în mod normal de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății specializat în tratamentul cancerului.
- se administrează în perfuzie într-o venă

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Iasibon pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

Cât Iasibon vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide cât Iasibon vi se va administra în funcție de boala dumneavoastră. Dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase, doza recomandată este de 1 flacon (6 mg) la fiecare 3-4 săptămâni, administrată în perfuzie într-o venă în decurs de cel puțin 15 minute.

Dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori, atunci doza recomandată este de 2 mg sau 4 mg administrate într-o singură doză, în funcție de severitatea bolii dumneavoastră. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie într-o venă în decurs de două ore. Poate fi luată în considerare repetarea dozei în cazul unui răspuns insuficient sau dacă boala dumneavoastră reapare. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza și durata perfuziei intravenoase dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2).
- reacții adverse severe la nivelul pielii
- durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri osoase, musculare și articulare. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- creștere a temperaturii corpului
- durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, senzație de rău, vărsături sau diaree (scaune moi)
- concentrații scăzute de calciu sau fosfat în sânge
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge cum ar fi Gamma-GT sau creatinină
- o tulburare a bătăilor inimii numită „bloc de ramură”
- dureri osoase sau musculare
- durere de cap, senzație de amețală sau slăbiciune
- senzație de sete, durere în gât, modificări ale gustului
- umflarea picioarelor și a labelor picioarelor
- dureri ale articulațiilor, artrită sau alte probleme ale articulațiilor
- afecțiuni ale glandei paratiroide
- vânățai
- infecții
- o afecțiune a ochilor numită „cataractă”
- afecțiuni ale pielii
- afecțiuni dentare.

Mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane)

- tremurături sau frisoane
- scădere prea mare a temperaturii corpului („hipotermie”)
- o afecțiune a vaselor de sânge din creier numită „tulburare cerebrovasculară” (atac vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)

- tulburări circulatorii și ale inimii (incluzând palpitații, infarct miocardic, hipertensiune arterială (presiune ridicată a sângelui) și varice)
- modificări ale celulelor sângelui („anemie”)
- o concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge
- acumulare de lichid și umflare („limfedem”)
- lichid în plămâni
- afecțiuni ale stomacului cum ar fi „gastroenterită” sau „gastrită”
- calculi biliari (pietre la nivelul veziculei biliare)
- imposibilitatea de a urina, cistită (inflamarea vezicii urinare)
- migrenă
- durere la nivelul nervilor, leziuni ale rădăcinii nervilor
- surditate
- creșterea sensibilității la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului
- dificultăți la înghițire
- ulceratii orale, inflamația buzelor („cheilită”), candidoză la nivelul cavității bucale
- mâncărimi sau senzație de furnicături în jurul gurii
- durere pelvină, secreție, mâncărimi sau durere vaginală
- o formațiune la nivelul pielii numită „tumoră benignă a pielii”
- pierderi de memorie
- tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoțională sau dispoziție schimbătoare
- erupție trecătoare pe piele
- căderea părului
- leziune sau durere la nivelul locului de injectare
- pierdere în greutate
- chist la nivelul rinichilor (pungă cu lichid la nivelul rinichiului)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iasibon

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C-8°C (la frigider)
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iasibon

- Substanța activă este acidul ibandronic. Un flacon a 6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Iasibon și conținutul ambalajului

Iasibon este o soluție incoloră, limpede. Iasibon 6 mg este disponibil în cutii care conțin 1, 5 și 10 flacoane (flacon din sticlă tip I, 9 mL, cu dop din cauciuc bromobutitic).
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Fabricantul

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

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

España**Polska**

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze: Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenirea evenimentelor osoase este de 6 mg, administrate intravenos, la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval cu durata de cel puțin 15 minute.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 mL/min). La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase tratați pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 mL/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare:

Clearance-ul creatininei (mL/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 Cl _{cr} < 80	6 mg (6 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 mL în decurs de 15 minute
≥ 30 Cl _{cr} < 50	4 mg (4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 mL în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute un a fost studiată la pacienții cu cancer cu Cl_{cr} < 50 mL/min.

Doze: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Iasibon se administrează, în general, în spital. Doza este stabilită de medic, având în vedere următorii factori.

Înainte de inițierea tratamentului cu Iasibon, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/mL (0,9 %) clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină* ≥ 3 mmol/L sau ≥ 12 mg/dL), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină* < 3 mmol/L sau < 12 mg/dL), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus nici un beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/L)} = \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumină (g/L)}] + 0,8$$

sau

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dL)} = \text{calcemia (mg/dL)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dL)}]$$

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/L la mg/dL, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (revenirea calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/L) a fost de 18-19 zile pentru doze de 2 mg și 4 mg. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

Modul și calea de administrare

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

În acest scop, conținutul unui flacon trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase la pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase - adăugat la 100 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 mL soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în cel puțin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secțiunea anterioară care prezintă dozele, pentru pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 mL soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 mL soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore.

Notă:

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%. Soluțiile care conțin calciu nu trebuie amestecate cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Se recomandă ca după diluare, medicamentul să fie utilizat imediat (vezi pct. 5 al acestui prospect „Cum se păstrează Iasibon”).

Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

Frecvența administrării

Pentru tratamentul hipercalcemiei induse de tumori, Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează, în general, într-o singură perfuzie.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, pentru prevenirea evenimentelor osoase, perfuzia cu Iasibon se repetă la intervale de 3-4 săptămâni.

Durata tratamentului

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalcemiei. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, perfuzia cu Iasibon trebuie administrată la intervale de 3-4 săptămâni. În studiile clinice, tratamentul a fost continuat până la 96 săptămâni.

Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Iasibon concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari.

Hipocalcemia relevantă clinic (valori foarte mici ale concentrației calciului în sânge) trebuie corectată prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu.

Prospect: informații pentru pacient

Iasibon 50 mg comprimate filmate acid ibandronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea include orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect găsiți:

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Iasibon
3. Cum să luați Iasibon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iasibon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iasibon și pentru ce se utilizează

Iasibon conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Iasibon este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite „metastaze” osoase).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi).
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie.

Acidul ibandronic acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Iasibon

Nu luați Iasibon

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți probleme la nivelul esofagului, cum ar fi îngustarea acestuia sau dificultate la înghițire
- dacă nu puteți să stați în șezut sau în picioare pentru cel puțin o oră (60 minute)
- dacă aveți sau ați avut vreodată valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Iasibon.

Atenționări și precauții

O reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea țesutului osos din maxilar) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru afecțiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea și după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariției OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauții pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracție dentară planificată
- nu primiți îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic
- sunteți fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)
- ați fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Iasibon.

Pe durata tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv să vă spălați cu regularitate pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtați proteză dentară, trebuie să vă asigurați că proteza se potrivește bine. Dacă urmați tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracție dentară), informați-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic și spuneți-i stomatologului că urmați tratament cu Iasibon.

Contactați imediat medicul și stomatologul dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu, dinți care se mișcă, durere sau umflare, ulceratii deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Iasibon:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți orice probleme la înghițire sau digestive
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D sau a oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii

Este posibil să apară iritație, inflamație sau ulceratie la nivelul esofagului, însoțite des de simptome precum durere severă în piept, durere severă după ce înghițiți alimente și/sau băuturi, senzație intensă de greutate sau vărsături, în special dacă nu beți un pahar plin cu apă și/sau dacă vă așezați în poziția culcat la mai puțin de o oră după ce luați Iasibon. Dacă prezentați aceste simptome, opriți administrarea de Iasibon și informați-vă imediat medicul despre această situație (vezi pct. 3 și 4).

Copii și adolescenți

Iasibon nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Iasibon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Iasibon poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Iasibon.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați unul din următoarele medicamente:

- suplimente care conțin calciu, magneziu, fier sau aluminiu
- acid acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene „AINS”, precum, ibuprofen sau naproxen. Aceasta deoarece ambele produse „AINS” și Iasibon pot determina iritația stomacului și a intestinului
- un tip de antibiotic injectabil numit aminoglicozidă cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Iasibon pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge

Administrarea de medicamente care reduc aciditatea stomacului cum ar fi cimetidina și ranitidina, pot crește ușor efectele Iasibon.

Iasibon împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Iasibon cu alimente sau alte băuturi, cu excepția apei, deoarece Iasibon este mai puțin eficace dacă este luat cu alimente sau băuturi (vezi pct. 3).

Luați Iasibon la cel puțin 6 ore după ce ați mâncat, băut sau ați luat alte medicamente sau suplimente (de exemplu, produse care conțin calciu (lapte), aluminiu, magneziu și fier), cu excepția apei. După ce ați luat comprimatul, așteptați cel puțin 30 de minute înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi sau înainte de utilizarea oricăror medicamente sau suplimente (vezi pct. 3).

Sarcina și alăptarea

Nu luați Iasibon dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Iasibon să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

Iasibon conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Iasibon

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Luați Iasibon la cel puțin 6 ore după ce ați mâncat, băut sau ați luat alte medicamente sau suplimente, cu excepția apei. Nu trebuie să utilizați apa cu o concentrație crescută de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații crescute de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Iasibon pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

Administrarea acestui medicament

Este important să luați Iasibon la momentul potrivit și într-un mod corect, deoarece acesta poate cauza iritație, inflamație sau ulcer în esofag.

Puteți împiedica acest lucru dacă respectați următoarele:

- Luați comprimatul dumneavoastră imediat ce vă treziți dimineața înainte de a lua prima masă, băutură sau alte medicamente sau suplimente din ziua respectivă
- Luați comprimatul dumneavoastră numai cu un pahar plin cu apă (aproximativ 200 mL). Nu luați comprimatul cu altă băutură decât apă
- Luați comprimatul întreg. Nu mestecați, nu sugeți sau nu sfărâmați comprimatul. Nu lăsați comprimatul să se dizolve în gură
- După ce ați luat comprimatul, așteptați cel puțin 30 minute. Apoi puteți lua prima masă, băutură, medicament sau supliment alimentar din ziua respectivă
- Trebuie să stați vertical (în șezut sau în picioare) în timp ce luați comprimatul de Iasibon și să rămâneți în această poziție următoarea oră (60 minute) după ce ați luat comprimatul. În caz contrar, o cantitate de medicament vă poate ajunge înapoi în esofag.

Cât de mult trebuie să luați

Doza uzuală de Iasibon este de un comprimat pe zi. Dacă aveți afecțiuni renale moderate, medicul dumneavoastră poate reduce doza la un comprimat administrat la două zile. Dacă aveți afecțiuni renale severe, medicul dumneavoastră poate reduce doza la un comprimat pe săptămână.

Dacă ați luat mai mult Iasibon decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate, vorbiți cu un medic sau mergeți la spital imediat. Beți un pahar plin de lapte înainte de a pleca. Nu vă induceți vărsături. Nu stați întins.

Dacă ați uitat să luați Iasibon

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă luați un comprimat în fiecare zi, săriți doza uitată. Apoi luați-o în mod obișnuit în ziua următoare. Dacă luați un comprimat la două zile sau o dată pe săptămână, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Iasibon

Continuați administrarea de Iasibon atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Aceasta deoarece medicamentul va acționa doar dacă este luat tot timpul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață, arsuri gastrice și disconfort la înghițire (inflamația esofagului)

Mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane)

- durere severă de stomac. Aceasta poate fi un semn de ulcer la nivelul primei porțiuni a intestinului (duoden), care sângerează sau că stomacul dumneavoastră este inflammat (gastrită)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului)
- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol
- reacții adverse severe la nivelul pielii
- durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere abdominală, indigestie
- concentrații scăzute ale calciului în sânge
- slăbiciune

Mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane):

- durere în piept
- mâncărimi sau furnicături ale pielii (parestezie)
- simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău sau de durere
- gură uscată, percepția anormală a gustului sau dificultăți la înghițire
- anemie
- concentrații mari ale ureei și ale hormonului paratiroidian în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iasibon

- Nu lăsați la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iasibon

- Substanța activă este acidul ibandronic. Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 50 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Celelalte componente sunt:

- nucleul comprimatului: povidonă, celuloză microcristalină, crospovidonă, amidon de porumb pregelatinizat, dibehenat de glicerol, dioxid de siliciu coloidal anhidru
- filmul comprimatului: dioxid de titan (E 171), lactoză monohidrat, hipromeloză (E464), macrogol 4000

Cum arată Iasibon și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă furnizate în blistere din Poliamidă/Al/PVC-folie de aluminiu. Acestea sunt disponibile în cutii conținând 3, 6, 9, 28 și 84 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

Fabricantul

Pharmathen S.A
Dervenakion 6
153 51 Pallini,
Attiki
Grecia

și

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Acest

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB

Tlf: +46 8 51911600

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

PROXIMUM d.o.o.

Tel: +385 1 30 111 28

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

prospect a fost revizuit în {{LL/AAAA}}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.