

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nucodran 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβανδρονικού οξέος (ως μονοϋδρικό, μονονατριούχο άλας ιβανδρονικού οξέος).

Έκδοχα:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 88,60 mg λακτόζη μονοϋδρική. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

Λευκά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, επιμήκους σχήματος, με ένδειξη “LC” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg μία φορά το μήνα. Κατά προτίμηση, το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ημερομηνία κάθε μήνα.

Το Nucodran πρέπει να λαμβάνεται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και 1 ώρα πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού ροφήματος (εκτός από νερό) (βλέπε παράγραφο 4.5) ή κάθε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος ή συμπληρώματος (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου).

Σε περίπτωση που μια δόση χαθεί, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να λάβουν ένα δισκίο Nucodran 150 mg το επόμενο πρωί αφότου θυμήθηκαν το δισκίο, εκτός εάν ο χρόνος έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός 7 ημερών. Κατόπιν, οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν να παίρνουν τη δόση τους μια φορά το μήνα στην αρχικώς προγραμματισμένη ημερομηνία.

Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός 7 ημερών, οι ασθενείς πρέπει να περιμένουν μέχρι την επόμενη δόση τους και κατόπιν να συνεχίσουν να παίρνουν ένα δισκίο μια φορά το μήνα σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν δυο δισκία εντός της ίδιας εβδομάδας.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικώς ασβέστιο και / ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης που ισούται ή υπερβαίνει τα 30 ml/min.

Το Nucodran δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος Πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Nucodran στα παιδιά και το Nucodran δεν μελετήθηκε σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος Χορήγησης:

Για χορήγηση από το στόμα.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό βρύσης (180 έως 240 ml) ενώ η ασθενής κάθεται ή στέκεται σε όρθια θέση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώσουν για 1 ώρα μετά τη λήψη του Nucodran .

Το νερό βρύσης είναι το μόνο υγρό που πρέπει να λαμβάνεται με το Nucodran . Παρακαλούμε σημειώστε ότι, ορισμένα μεταλλικά νερά μπορεί να έχουν υψηλότερη συγκέντρωση ασβεστίου και γ'αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν ή να πιπιλίζουν το δισκίο λόγω της δυνατότητας πρόκλησης στοματοφαρυγγικής εξέλκωσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Ανωμαλίες του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν την οισοφαγική κένωση όπως στένωση ή αχαλασία
- Ανικανότητα ενός ατόμου να στέκεται ή να κάθεται σε όρθια θέση για τουλάχιστον 60 λεπτά
- Υπασβεστιαμία (δείτε παράγραφο 4.4)
- Υπερευαισθησία στο ιβανδρονικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος

Τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό στο βλεννογόνο του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Εξαιτίας αυτών των ενδεχόμενων ερεθιστικών δράσεων και της πιθανότητας επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Nucodran χορηγείται σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. γνωστός οισοφάγος Barrett, δυσφαγία, άλλες οισοφαγικές νόσοι, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα ή έλκη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και οισοφαγικές διαβρώσεις, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρές και χρήζουσες εισαγωγή σε νοσοκομείο, σπανίως με αιμορραγία ή ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση ή διάτρηση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά. Ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στον οισοφάγο εμφανίζεται μεγαλύτερος σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονται με τις δοσολογικές οδηγίες και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ερεθισμό του οισοφάγου. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να μπορούν να συμμορφώνονται με τις δοσολογικές οδηγίες (βλ.παράγραφο 4.2).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για σημεία ή συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη πιθανής αντίδρασης από τον οισοφάγο και οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να διακόψουν τη λήψη

Nucodran και να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αναπτύξουν δυσφαγία, οδυνοφαγία, οπισθοστερνικό άλγος ή πρωτοεμφανιζόμενο ή επιδεινούμενο προκάρδιο άλγος. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών με τη χρήση από του στόματος διφωσφονικών, κάποια σοβαρά και με επιπλοκές.

Επειδή αμφότερα τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα και τα διφωσφονικά έχουν συσχετισθεί με ερεθισμό του γαστρεντερικού, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

Υπασβεσταιμία

Υπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Nucodran . Άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται επιτυχώς. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, το Nucodran δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min (βλέπε παράγραφο 5.2).

Οστεονέκρωση της Γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου, γενικώς σχετιζόμενη με εξαγωγή οδόντος και/ή τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας), σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λάμβαναν θεραπευτικά σχήματα που συμπεριλάμβαναν κυρίως ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λάμβαναν από στόματος διφωσφονικά.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο μίας εξέτασης των οδόντων με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική πρακτική, πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνος, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν, εάν είναι δυνατόν, τις επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες. Για τους ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, η οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Για ασθενείς οι οποίοι χρήζουν οδοντιατρικών διαδικασιών δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τα οποία να καταδεικνύουν εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο για οστεονέκρωση της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο χειρισμού κάθε ασθενούς με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου.

Δυσανεξία στη Γαλακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η βιοδιαθεσιμότητα του από στόματος ιβανδρονικού οξέος γενικώς περιορίζεται παρουσία τροφής. Ειδικότερα, θεωρείται πιθανό τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο και άλλα πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του Nucodran , γεγονός που συμφωνεί με ευρήματα σε μελέτες σε πειραματόζωα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) πριν τη λήψη του Nucodran και να παραμένουν νηστικές για 1 ώρα μετά τη λήψη του Nucodran . (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα αντιόξινα και ορισμένα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), θεωρείται πιθανό να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του Nucodran . Ως εκ τούτου, οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν άλλα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα για τουλάχιστον 6 ώρες πριν τη λήψη του Nucodran και για 1 ώρα μετά τη λήψη του Nucodran .

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές, δεδομένου ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους, ενώ έχει καταδειχθεί ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυς. Περαιτέρω, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 85 % - 87 % περίπου (προσδιορισθείσα *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου) και έτσι η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης είναι χαμηλή. Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται μόνο μέσω νεφρικής αποβολής και δεν υφίσταται καμία βιομετατροπή. Η οδός απέκκρισης δείχνει πως δεν περιλαμβάνει γνωστά όξινα ή βασικά συστήματα μεταφοράς που συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών.

Σε μια μελέτη δύο ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM 16549), η συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ ήταν παρόμοια σε ασθενείς που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg καθημερινά ή 150 mg μία φορά το μήνα μετά από ένα και δύο έτη.

Περισσότερες από 1500 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη BM 16549 σύγκρισης μηνιαίων δοσολογικών σχημάτων με το ημερήσιο δοσολογικό σχήμα ιβανδρονικού οξέος, από τις οποίες το 14 % και 18 % χρησιμοποιούσε αναστολείς ισταμίνης (H2) ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων, μετά από ένα και δύο έτη αντίστοιχα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως.

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοφλέβια χορήγηση ρανιτιδίνης επέφερε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος κατά 20 % περίπου, πιθανώς λόγω μείωσης της γαστρικής οξύτητας. Ωστόσο, επειδή η αύξηση αυτή ευρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων μεταβλητότητας της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος, δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση Nucodran με H2-ανταγωνιστές ή άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH.

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης επί μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχει καταδειχθεί η απουσία οποιασδήποτε δυνατότητας αλληλεπίδρασης με την ταμοξιφαίνη ή τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα).

Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγηση μελφαλάνης/πρεδνιζολόνης σε ασθενείς με πολλαπλόν μύελωμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυς έχουν δείξει κάποια τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Nucodran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυς, έχουν δείξει παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα.

Το Nucodran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της από του στόματος θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως αξιολογήθηκε σε 1251 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες με τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών να προέρχονται από τη βασική μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411). Σε όλες αυτές τις μελέτες, η συνολική εικόνα ασφάλειας του ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια μελέτη διάρκειας δύο ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM 16549), η γενική ασφάλεια του ιβανδρονικού οξέος 150 mg μια φορά το μήνα και του ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως ήταν παρόμοιες. Η γενική αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση, ήταν 22,7 % και 25,0 % για το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα μετά από ένα και δύο έτη αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν ήπια ή μέτρια σε ένταση. Οι περισσότερες περιπτώσεις δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Η πιο συχνή αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η αρθραλγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ως αιτιολογικά σχετιζόμενες με το Nucodran παρατίθενται παρακάτω ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν Nucodran 150mg μηνιαίως ή ιβανδρονικό οξύ 2,5mg ημερησίως στις μελέτες Φάσης III BM16549 και MF4411.

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αντίδραση υπερευαισθησίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
	Όχι Συχνές	Ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Οισοφαγίτιδα, Γαστρίτιδα, Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση, Δυσπεψία, Διάρροια, Κοιλιακό Άλγος, Ναυτία
	Όχι Συχνές	Οισοφαγίτιδα συμπεριλαμβανομένων εξελκώσεων ή στενωμάτων του οισοφάγου και δυσφαγίας, Έμετος, Μετεωρισμός

	Σπάνιες	Δωδεκαδακτυλίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Σπάνιες	Αγγειοοίδημα, Οίδημα προσώπου, Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία, Μυαλγία, Μυοσκελετικός Πόνος, Μυϊκή κράμπα, Μυοσκελετική δυσκαμψία
	Όχι Συχνές	Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Γριπώδης συνδρομή*
	Όχι Συχνές	Κόπωση

MedDRA version 12.0

* Με το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα, έχουν αναφερθεί παροδικά, ομοιάζοντα με γρίπη συμπτώματα, συνήθως σχετιζόμενα με την πρώτη δόση. Τέτοια συμπτώματα ήταν γενικά βραχείας διάρκειας, ήπια ή μέτρια σε ένταση και εξαφανίζονταν κατά τη συνέχιση της αγωγής χωρίς να απαιτούν θεραπευτικά μέτρα. Η γριπώδης συνδρομή περιλαμβάνει συμβάματα τα οποία αναφέρθηκαν ως αντίδραση οξείας φάσης ή συμπτώματα που περιλαμβάνουν μυαλγία, αρθραλγία, πυρετό, ρίγη, κόπωση, ναυτία, απώλεια όρεξης ή οστικό πόνο.

Στη μελέτη θεραπείας με χορήγηση μια φορά το μήνα συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου συμπεριλαμβανομένων ασθενών με πεπτικό έλκος χωρίς πρόσφατη αιμορραγία ή νοσηλεία και ασθενείς με δυσπεψία ή παλινδρόμηση φαρμακευτικώς ελεγχόμενες. Στις ασθενείς αυτές, δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα με το δοσολογικό σχήμα των 150 mg μια φορά το μήνα συγκριτικά με το δοσολογικό σχήμα των 2,5 mg ημερησίως.

Ευρήματα εργαστηριακών εξετάσεων

Στη βασική μελέτη διάρκειας τριών ετών με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (MF 4411), δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ως προς τις διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων ενδεικτικών ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας, διαταραχής του αιματολογικού συστήματος, υπασβεστιαϊμίας ή υποφωσφαταιμίας. Ομοίως, δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στη μελέτη BM 16549 μετά από ένα και δύο έτη.

Η Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οστεονέκρωση της γνάθου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίες λάμβαναν θεραπεία με διφωσφονικά. Η πλειονότητα των αναφορών αφορούν ασθενείς με καρκίνο, αλλά τέτοιες περιπτώσεις έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για οστεοπόρωση. Η οστεονέκρωση της γνάθου συσχετίζεται γενικά με εξαγωγή όδοντος και / ή τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας). Η διάγνωση του καρκίνου, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, τα κορτικοστεροειδή και η πτωχή στοματική υγιεινή επίσης θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Nucodran .

Ωστόσο, βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η από στόματος υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα (όπως στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος) ή υπασβεστιαϊμία. Πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα με σκοπό τη δέσμευση του Nucodran και τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Εξαιτίας του κινδύνου

ερεθισμού του οισοφάγου, δεν πρέπει να προκαλείται έμετος και η ασθενής πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05B A06

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

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

Σε μοντέλα πειραματόζωων επιβεβαιώθηκε ότι το ιβανδρονικό οξύ είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Σε αναπτυσσόμενους επίμυς, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ανοργάνων στοιχείων, ακόμη και σε δόσεις που υπερέβαιναν τις 5.000 φορές πάνω από εκείνη που απαιτείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αμφότερα τα σχήματα ημερήσιας και διαλείπουσας (με παρατεταμένα διαστήματα χωρίς φάρμακο) μακροχρόνιας χορήγησης σε επίμυς, σκύλους και πιθήκους συσχετίστηκαν με σχηματισμό νέου οστού φυσιολογικής ποιότητας και ίδιας ή αυξημένης μηχανικής ισχύος, ακόμη και σε δόσεις εντός τοξικών πλαισίων. Στους ανθρώπους, η αποτελεσματικότητα τόσο της ημερήσιας όσο και της διαλείπουσας χορήγησης, με διάλειμμα 9-10 εβδομάδων χωρίς δόση, ιβανδρονικού οξέος επιβεβαιώθηκε σε μια κλινική μελέτη (MF 4411), στην οποία το ιβανδρονικό οξύ επέδειξε αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων.

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

Σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας Φάσης 1 που διεξήχθη σε 72 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν 150 mg από στόματος κάθε 28 ημέρες για συνολικά τέσσερις δόσεις, η αναστολή της CTX ορού μετά την πρώτη δόση παρατηρήθηκε ήδη στις 24 ώρες μετά τη δόση (διάμεση αναστολή 28 %), με τη διάμεση μέγιστη αναστολή (69 %) να παρατηρείται 6 ημέρες αργότερα. Μετά την τρίτη και την τέταρτη δόση, η διάμεση μέγιστη αναστολή 6 ημέρες μετά τη δόση ήταν 74 % με μείωση της διάμεσης αναστολής σε 56 % παρατηρούμενη 28 ημέρες μετά την τέταρτη δόση. Χωρίς επιπλέον δόση, παρατηρείται απώλεια της καταστολής των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

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

Ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα

Οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD)

Σε μια διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας δύο ετών (BM 16549) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση (T-score BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κάτω από -2,5 SD από την αρχική τιμή), το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα έδειξε πως είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως για την αύξηση της BMD. Τούτο καταδείχτηκε τόσο στην πρωτογενή ανάλυση στο ένα έτος όσο και στην ανάλυση επιβεβαίωσης στο τελικό σημείο των δύο ετών (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Μέση σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ολικού ισχίου, αυχένος μηριαίου οστού και τροχαντήρα μετά ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση) και δύο έτη θεραπείας (πληθυσμός βάσει πρωτοκόλλου), στη μελέτη BM 16549.

	Δεδομένα ενός έτους στη μελέτη BM 16549		Δεδομένα δύο ετών στη μελέτη BM 16549	
Μέσες σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή % [95% CI]	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=318)	ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα (N=320)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=294)	ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα (N=291)
BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD ολικού ισχίου	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD αυχένος μηριαίου οστού	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD τροχαντήρα	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Περαιτέρω, σε μια προγραμματισμένη προοπτική ανάλυση το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα απεδείχθη ανώτερο του ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως για τις αυξήσεις της BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, στο ένα έτος, $p=0,002$ και στα δύο έτη, $p<0,001$.

Στο ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση), 91,3 % ($p=0,005$) των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα είχαν αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης μεγαλύτερη ή ίση της αρχικής τιμής (ανταποκρινόμενες ως προς την BMD), συγκρινόμενες με 84,0 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως. Στα δύο έτη, 93,5 % ($p=0,004$) και 86,4 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως, αντίστοιχα, ήταν ανταποκρινόμενες.

Για την BMD ολικού ισχίου, 90,0 % ($p<0,001$) των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα και 76,7 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως είχαν, στο ένα έτος, αυξήσεις BMD ολικού ισχίου μεγαλύτερες ή ίσες της αρχικής τιμής. Στα δύο έτη, 93,4 % ($p<0,001$) των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα και 78,4 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως είχαν αυξήσεις BMD ολικού ισχίου μεγαλύτερες ή ίσες της αρχικής τιμής.

Εάν ληφθεί υπόψη ένα αυστηρότερο κριτήριο, που συνδυάζει την BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και ολικού ισχίου, το 83,9 % ($p<0,001$) και το 65,7 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στο ένα έτος. Στα δύο έτη, στο κριτήριο αυτό ανταποκρίνονταν 87,1 % ($p<0,001$) και 70,5 % των ασθενών, στα σκέλη 150 mg μηνιαίως και 2,5 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού

Παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές μειώσεις των επιπέδων CTX ορού σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης, δηλ. μήνες 3, 6, 12 και 24. Μετά από ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση) η διάμεση σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή ήταν -76 % για το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα και -67

% για το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως. Στα δύο έτη, η διάμεση σχετική μεταβολή, ήταν -68 % και -62 %, στα σκέλη 150 mg μηνιαίως και 2,5 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Στο ένα έτος, 83,5 % (p= 0,006) των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα και 73,9 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες (ορίστηκε ως μείωση ≥ 50 % από την αρχική τιμή). Στα δύο έτη, 78,7 % (p=0,002) και 65,6 % των ασθενών θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες στα σκέλη 150 mg μηνιαίως και 2,5 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης BM 16549, το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μια φορά το μήνα αναμένεται να είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως, όσον αφορά στην πρόληψη των καταγμάτων.

Ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως

Στην αρχική τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411), κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική και κλινικά σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων ακτινογραφικών, μορφομετρικών και κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (πίνακας 4). Στη μελέτη αυτή, το ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε με από στόματος δόσεις 2,5 mg ημερησίως και 20 mg σε διαλείπουσα χορήγηση ως διερευνούμενο δοσολογικό σχήμα. Το ιβανδρονικό οξύ λαμβανόταν 60 λεπτά πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού (διάστημα νηστείας μετά τη δόση). Στη μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 55 έως 80 ετών, οι οποίες ήταν για 5 τουλάχιστον χρόνια μετεμμηνοπαυσιακές, με BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης 2 έως 5 SD κάτω από τη μέση προεμμηνοπαυσιακή τιμή (T-score) σε ένα τουλάχιστον σπόνδυλο [O1-O4] και με ένα έως τέσσερα κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν καθημερινά 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 2.928 ασθενείς. Το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg χορηγούμενο ημερησίως κατέδειξε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Κατά την τριετή διάρκεια της μελέτης με αυτό το δοσολογικό σχήμα, η εμφάνιση νέων ακτινογραφικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε κατά 62 % (p=0,0001). Μετά από 2 χρόνια παρατηρήθηκε μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 61 % (p=0,0006). Μετά από 1 χρόνο θεραπείας δεν επετεύχθη στατιστικώς σημαντική διαφορά (p=0,056). Η επίδραση κατά των καταγμάτων ήταν σταθερή, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη εξασθένησης της δράσης με την πάροδο του χρόνου.

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

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

	Εικονικό φάρμακο (N=974)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=977)
Μείωση του Σχετικού Κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		62 % (40,9, 75,1)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		49 % (14,03, 69,49)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)

BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχύου στο έτος 3	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

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

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

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

Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών της μελέτης MF4411, δεν παρατηρήθηκε μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, εν τούτοις η ημερήσια ιβανδρονάτη φάνηκε να είναι αποτελεσματική σε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου (BMD αυχένος μηριαίου οστού T-score < -3.0), όπου παρατηρήθηκε 69% μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος.

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

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

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

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

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

Στην ιστολογική ανάλυση βιοψιών των οστών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μετά από δύο και τρία έτη θεραπείας, παρατηρήθηκαν οστά φυσιολογικής ποιότητας και καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ασβεστίου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Η απορρόφηση του ιβανδρονικού οξέος στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα είναι ταχεία μετά την από στόματος χορήγηση και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται με τρόπο δοσοεξαρτώμενο για από στόματος λήψη έως 50 mg, ενώ πάνω από αυτή τη δόση οι παρατηρούμενες αυξήσεις υπερβαίνουν τις δοσοεξαρτώμενες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 έως 2 ωρών (διάμεσος 1 ώρα) κατά τη νηστεία και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 0,6 % περίπου. Ο βαθμός απορρόφησης περιορίζεται κατά τη λήψη με τροφή ή υγρά (εκτός από νερό βρύσης). Η βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται κατά 90 % περίπου όταν το ιβανδρονικό οξύ χορηγείται με ένα συνηθισμένο πρόγευμα, συγκριτικά με τη βιοδιαθεσιμότητα που παρατηρείται σε νηστικά άτομα. Δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν το ιβανδρονικό οξύ λαμβάνεται 60 λεπτά πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής. Τόσο η βιοδιαθεσιμότητα όσο και η αύξηση της BMD περιορίζονται όταν λαμβάνεται τροφή ή υγρό σε διάστημα μικρότερο των 60 λεπτών μετά την κατάποση του ιβανδρονικού οξέος.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

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

Αποβολή

Το απορροφηθέν κλάσμα του ιβανδρονικού οξέος απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω οστικής απορρόφησης (υπολογίζεται σε 40-50 % στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) και το υπόλοιπο απομακρύνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς. Το μη απορροφηθέν κλάσμα του ιβανδρονικού οξέος απομακρύνεται αναλλοίωτο στα κόπρανα.

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10-72 ωρών. Δεδομένου ότι οι υπολογισθείσες τιμές εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη διάρκεια της μελέτης, τη δόση που χρησιμοποιήθηκε, και την ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού, ο αληθής τελικός χρόνος ημιζωής πιθανόν να είναι αρκετά μεγαλύτερος, όπως για τα άλλα διφωσφονικά. Τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10 % των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα.

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

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Φύλο

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

Φυλή

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, η νεφρική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος σχετίζεται γραμμικώς με την κάθαρση κρεατινίνης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} ίση ή μεγαλύτερη από 30 ml/min), όπως φάνηκε στη μελέτη BM 16549 όπου η πλειονότητα των ασθενών είχε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CL_{Cr} μικρότερη των 30 ml/min) που ελάμβαναν από στόματος καθημερινά 10 mg ιβανδρονικού οξέος επί 21 ημέρες, παρουσίασαν, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 2-3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ενώ η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος ήταν 44 ml/min. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η ολική, η νεφρική και μη νεφρική κάθαρση μειώθηκαν κατά 67 %, 77 % και 50 %, αντίστοιχα, χωρίς όμως μείωση της ανεκτικότητας σχετιζόμενη με την αύξηση της έκθεσης. Το Nucodran δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος δεν αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, οι οποίοι αντιμετωπίζονταν με τρόπο διαφορετικό από την αιμοκάθαρση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστες και το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από αυτές τις συνθήκες.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένος Πληθυσμός

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

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Nucodran σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικές δράσεις, π.χ. σημεία νεφρικής βλάβης, παρατηρήθηκαν σε σκύλους μόνο με έκθεση που θεωρήθηκε αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, γεγονός ενδεικτικό μικρής σχέσης με την κλινική χρήση.

Μεταλλαξιγόνο δράση/Καρκινογόνο δράση:

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

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Δεν υπάρχουν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυς και κουνέλια που ελάμβαναν από στόματος την ουσία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη της πρώτης γενιάς (F₁) σε επίμυς με έκθεση που υπολογίστηκε με προβολή έως τουλάχιστον 35 φορές υψηλότερη της έκθεσης στο άνθρωπο. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που παρατηρούνται με τα διφωσφονικά ως φαρμακευτική κατηγορία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρέμβαση στο φυσιολογικό τοκετό (δυστοκία) και αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες στα δόντια στους απογόνους της γενιάς F₁ στον επίμυ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο

Οξείδιο πυριτίου κolloειδές άνυδρο

Επικάλυψη δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6.000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα Nucodran 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κυψέλες (Αλουμινίου/Αλουμινίου) που περιέχουν 1 ή 3 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Laboratorios Liconsa, S.A.
Gran Vía Carlos II, 98, 7 °
08028 Barcelona
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ