**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**NO/H/159/001/DC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AXIBAL 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, νατριούχο άλας ιβανδρονικού οξέος).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

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 AXIBAL 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 λαμβανομένου φαρμακευτικού προϊόντος ή συμπληρώματος (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου).

Σε περίπτωση που μια δόση χαθεί, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να λάβουν ένα δισκίο AXIBAL 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).

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

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Ηλικιωμένος Πληθυσμός (>65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός Πληθυσμός*

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

Τρόπος Χορήγησης:

Για χορήγηση από το στόμα.

* Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό (180 έως 240 ml) ενώ η ασθενής κάθεται ή στέκεται σε όρθια θέση. Νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Αν υπάρχει πιθανότητα σχετικά με δυνητικά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό της βρύσης (σκληρό νερό), συνίσταται να χρησιμοποιείτε εμφιαλωμένο νερό με χαμηλή περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα.
* Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώσουν για 1 ώρα μετά τη λήψη του AXIBAL.
* Το νερό είναι το μόνο υγρό που πρέπει να λαμβάνεται με το AXIBAL.
* Οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν ή να πιπιλίζουν το δισκίο λόγω της δυνατότητας πρόκλησης στοματοφαρυγγικής εξέλκωσης.

**4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στο ιβανδρονικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα όπως παρουσιάζονται στη παράγραφο 6.1.

- Υπασβεστιαιμία

- Ανωμαλίες του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν την οισοφαγική κένωση όπως στένωση ή αχαλασία

- Aνικανότητα ενός ατόμου να στέκεται ή να κάθεται σε όρθια θέση για τουλάχιστον 60 λεπτά

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπασβεστιαμία

Υπάρχουσα υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με AXIBAL. 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.

Ερεθισμός 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 AXIBAL 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 δε 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 AXIBAL 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.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λαμβάνουν AXIBAL για την οστεοπόρωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή ενός νέου σταδίου θεραπείας πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες μαλακού ιστού στο στόμα.

Ένας προληπτικός οδοντιατρικός έλεγχος και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους – κινδύνου συνιστάται πριν την θεραπεία με AXIBAL σε ασθενείς με παράλληλους παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση του κινδύνου ο ασθενής να εμφανίσει οστεονέκρωση της γνάθου:

* Την ισχύ του φαρμακευτικού προϊόντος που αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά ισχυρές ενώσεις), οδό χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και συσσωρευτική δόση θεραπείας οστικής απορρόφησης.
* Καρκίνος, συν-νοσηρές συνθήκες (π.χ. αναιμία, παχυσαρκία, λοίμωξη), κάπνισμα.
* Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και τον λαιμό.
* Φτωχή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, κακή τοποθέτηση οδοντοστοιχιών, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή δοντιών.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται τακτικά σε οδοντιατρικό έλεγχο και να αναφέρουν αμέσως κάθε σύμπτωμα όπως κινητικότητα δοντιών, πόνο ή πρήξιμο ή μη επούλωση των πληγών ή εκκρίσεις κατά την διάρκεια της θεραπείας με AXIBAL. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντικές διαδικασίες πρέπει να εκτελούνται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε περίπτωση εγγύτητας στην χορήγηση του AXIBAL.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που εμφανίζουν οστεονέκρωση της γνάθου πρέπει να γίνεται με στενή συνεργασία του θεράποντος ιατρού και ενός οδοντιάτρου ή χειρούργου οδοντιάτρου με εμπειρία στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με AXIBAL πρέπει να ληφθεί υπόψη έως ότου επιλυθεί η κατάσταση και οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου μετριαστούν όπου είναι δυνατόν.

Η οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση της έξω ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συνδυασμό με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και χημειοθεραπείας ή/και τοπικούς παράγοντες κινδύνου, όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα της οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου, θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και παρουσιάζουν συμπτώματα του αυτιού συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του αυτιού.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά πλάγια κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς πάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συχνά συνδέεται με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιαστεί πλήρες κάταγμα μηριαίου οστού. Τα κατάγματα είναι συχνά διμερή, ως εκ τούτου, ο άλλος μηρός θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με θεραπεία με διφωσφονικά, οι οποίοι έχουν υποστεί ένα κάταγμα του μηριαίου άξονα. Κακή επούλωση αυτών των καταγμάτων έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς με υποψία άτυπου κατάγματος μηριαίου οστού θα πρέπει να εξετάζεται εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στον μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και όποιος ασθενής παρουσιαστεί με αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογηθεί για ατελές κάταγμα του μηριαίου οστού.

Νεφρική Δυσλειτουργία

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

Δυσανεξία στη Γαλακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Φαρμακευτικό προϊόν-Αλληλεπίδραση με Τρόφιμα*

Η βιοδιαθεσιμότητα του από στόματος ιβανδρονικού οξέος γενικώς περιορίζεται παρουσία τροφής. Ειδικότερα, τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο), συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, και άλλα πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο θεωρείατι πιθανό να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του AXIBAL, 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 AXIBAL και να παραμένουν νηστικές για 1 ώρα μετά τη λήψη του AXIBAL. (βλέπε παράγραφο 4.2).

*Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές, δεδομένου ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ανθρώπινα ηπατικά P450 ισοένζυμα και έχει δειχθεί ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται μόνο μέσω νεφρικής αποβολής και δεν υφίσταται καμία βιομετατροπή.

Συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και ορισμένα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα.

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 AXIBAL. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν άλλα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα για τουλάχιστον 6 ώρες πριν τη λήψη του AXIBAL και για 1 ώρα μετά τη λήψη του AXIBAL.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Εφόσον το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα διφωσφονικά σχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η2-αναστολείς ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

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 συμπτωμάτων 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 AXIBAL 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 AXIBAL με H2-ανταγωνιστές ή άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH.

**4.6 Γονιμότητα, Kύηση και γαλουχία**

Κύηση

Το AXIBAL είναι μόνο για χρήση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

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 AXIBAL 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 AXIBAL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στον άνθρωπο. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δια της στοματικής οδού, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα. Σε μελέτες σε αρουραίους δια της ενδοφλέβιας οδού, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, αναμένεται ότι το AXIBAL δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, η οστεονέκρωση της γνάθου, ο γαστρεντερικός ερεθισμός, η οφθαλμική φλεγμονή (βλέπε παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αρθραλγία και τα συμπτώματα γρίπης. Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως σχετιζόμενα με την πρώτη δόση, γενικά βραχείας διάρκειας, ήπιας ή μέτριας εντάσεως, και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής χωρίς να απαιτούν θεραπευτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο "γρίπης").

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μια πλήρης λίστα των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών. 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 μια μελέτη διάρκειας δύο ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM 16549), η γενική ασφάλεια του AXIBAL 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 AXIBAL 150 mg μια φορά το μήνα μετά από ένα και δύο έτη αντίστοιχα. Οι περισσότερες περιπτώσεις δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με το MedDRA σύστημα και την κατηγορία συχνότητας,

Οι κατηγορίες αυτές καθορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (> 1/10),συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10,000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  | Έξαρση Άσθματος | Αντίδραση υπερευαισθησίας | Αναφυλακτική αντίδραση / καταπληξία \*† |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία | Ζάλη |  |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  |  | οφθαλμική φλεγμονή \*† |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Οισοφαγίτιδα, Γαστρίτιδα, Γαστροοισογαφική Παλινδρόμηση, Δυσπεψία, Διάρροια, Κοιλιακό Άλγος, Ναυτία | Οισοφαγίτιδα, συμπεριλαμβανομένων εξελκώσεων ή στενωμάτων του οισοφάγου και δυσφαγίας, Έμετος, Μετεωρισμός | Δωδεκαδακτυλίτιδα |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα |  | Αγγειοοίδημα, Οίδημα προσώπου, Κνίδωση | Σύνδρομο Stevens-Johnson†, Πολύμορφο ερύθημα†, Φυσαλλιδώδης Δερματίτιδα † |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού και των οστών | Αρθραλγία, Μυαλγία, Μυοσκελετικός Πόνος, Μυϊκή κράμπα, Μυοσκελετική δυσκαμψία | Οσφυαλγία | Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα διάφυσης μηριαίου ιστού† | Οστεονέκρωση της γνάθου\*† Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση κατηγορίας διφωσφονικών). |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Γριπώδης συνδρομή\* | Κόπωση |  |  |

\* Δείτε περισσότερες πληροφορίες παρακάτω

† Προσδιορίστηκε μετά την κυκλοφορία του. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις*

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 συμπτωμάτων 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.

*Γριππώδης συνδρομή*

Η γριππώδης 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.

*Οστεονέκρωση της γνάθου*

Περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που εμποδίζουν την οστική απορρόφηση, όπως το ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία για το ιβανδρονικό οξύ.

*Φλεγμονή του οφθαλμού*

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με το ιβανδρονικό οξύ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτά τα γεγονότα δεν επιλύθηκαν έως ότου διακόπηκε η χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος.

*Αναφυλακτική αντίδραση / καταπληξία*

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/σοκ, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκδηλώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση ιβανδρονικού οξέως.

Aναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

• Στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, www.eof.gr, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Fax: + 30 210 6549585

**4.9 Υπερδοσολογία**

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

Ωστόσο, βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η από του στόματος υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα (όπως στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος) ή υπασβεστιαιμία. Πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα με σκοπό τη δέσμευση του AXIBAL 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:Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παθήσεων των οστών, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05-BA06

*Μηχανισμός δράσης*

Το ιβανδρονικό οξύ είναι ένα διφωσφονικό με υψηλή δραστικότητα, 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, ρετινοειδή, όγκους ή εκχυλίσματα όγκων. Σε νεαρούς (ταχέως αναπτυσσόμενους) αρουραίους, 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 αρουραίους, 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 συσχετίσθηκαν με σχηματισμό νέου οστού φυσιολογικής ποιότητας και ίδιας ή αυξημένης μηχανικής ισχύος, ακόμη και σε δόσεις εντόςτοξικών 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 Ν-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου Ι (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.

**AXIBAL150 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), τo AXIBAL 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) | AXIBAL 150 mg μια φορά το μήνα  (N=320) | ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως  (N=294) | AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 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 AXIBAL 150 mg μια φορά το μήνα και 73,9 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες (ορίσθηκε 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 AXIBAL 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 3). 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 [Ο1-Ο4] 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 απεικονίσθηκε 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 χορήγηση ιβανδρονικού οξέως φάνηκε να είναι αποτελεσματικό σε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου (BMD αυχένος μηριαίου οστού T-score < -3.0), όπου παρατηρήθηκε 69% μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος.

Η καθημερινή 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 τροχαντήρα.

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

Από τον πρώτο κιόλας 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 ελλείμματος επιμετάλλωσης.

*Παιδιατρικός πληθυσμός* (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

Το AXIBAL δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό, ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας διαθέσιμα για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

*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). 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.

*Βιομετασχηματισμός*

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.

Η οδός απέκκρισης δείχνει πως δεν περιλαμβάνει γνωστά όξινα ή βασικά συστήματα μεταφοράς που συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ανθρώπινα ηπατικά P450 ισοένζυμα και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού P450 κυτοχρώματος σε επίμυες.

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 (CLcr 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 (CLcr 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. To AXIBAL 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 (βλ. παράγραφο 4.2)*

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

*Ηλικιωμένος Πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2)*

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 (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του AXIBAL 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.

*Μεταλλαξιογόνος δράση/Καρκινογόνος δράση:*

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

*Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:*

Δεν υπάρχουν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες 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 κατά προσέγγιση έως τουλάχιστον 35 φορές υψηλότερη της έκθεσης στο άνθρωπο.

Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε επίμυες μέσω της στοματικής οδού, οι επιδράσεις στη γονιμότητα αποτελούνταν από αυξημένες απώλειες προ της εμφύτευσης, σε δοσολογικά σχήματα 1 mg / kg / ημέρα και άνω. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σε δόσεις των 0,3 και 1 mg / kg / ημέρα και μείωσε την γονιμότητα των αρσενικών σε 1 mg / kg / ημέρα και των θηλυκών σε 1,2 mg / kg / ημέρα. Ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, ήταν εκείνες που παρατηρήθηκαν με τα διφωσφωνικά ως φαρμακευτική κατηγορία. Σ’ αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, επηρεασμός του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία) και αύξηση του αριθμού των σπλαχνικών μεταβολών (σύνδρομο νεφρικής πυέλου-ουρητήρα).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου*

Lactose monohydrate

Cellulose microcrystalline

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Silica colloidal anhydrous

*Επικάλυψη δισκίου*

Hydroxypropylcellulose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 6000

**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 AXIBAL 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε blisters (Αλουμινίου/ Aλουμινίου) που περιέχουν 1 ή 3 δισκία.

Στην Ελλάδα θα κυκλοφορήσουν και τα δυο μεγέθη συσκευασιών.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και λοιπός χειρισμός**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η αποδέσμευση των φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS S.A.

Λεωφ. Φυλής 137

13451 Καματερό Αττικής

Τηλ: 210 2311031

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

61847/8-9-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

8-9-2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**