

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VOLIRAN 150 mg/TAB επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει 163 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

Δισκία λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, επιμήκους σχήματος, 14 mm σε μήκος και φέροντα την ένδειξη «I9BE» στη μία πλευρά και “150” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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 VOLIRAN 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) (βλ. παράγραφο 4.5) ή κάθε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος ή συμπληρώματος (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου).

Σε περίπτωση που μία δόση χαθεί, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να λάβουν ένα δισκίο VOLIRAN 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 μία 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 μία 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 (βλ. 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 επανεκτιμάται περιοδικά με

βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του VOLIRAN για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το ιβανδρονικό οξύ δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση ιβανδρονικού οξέος στα παιδιά κάτω των 18 ετών, και το ιβανδρονικό οξύ δε μελετήθηκε σε αυτόν τον πληθυσμό. (βλέπε παράγραφο 5.1 και παράγραφο 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 κάθετα ή στέκεται σε όρθια θέση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με πιθανά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε ανόργανα στοιχεία.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώσουν για 1 ώρα μετά τη λήψη του VOLIRAN.
- Το νερό είναι το μόνο υγρό που πρέπει να λαμβάνεται με το VOLIRAN.
- 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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπασβεστιαμία
- Ανωμαλίες του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν την οισοφαγική κένωση όπως στένωση ή αχαλασία
- Ανικανότητα ενός ατόμου να στέκεται ή να κάθετα 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 ιβανδρονικό οξύ. Άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού σωλήνα

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 ιβανδρονικό οξύ 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 οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη πιθανής αντίδρασης από τον οισοφάγο και οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να διακόψουν τη λήψη ιβανδρονικού οξέος 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 Φαρμακευτικά προϊόντα και τα διφωσφονικά έχουν συσχετισθεί με ερεθισμό του γαστρεντερικού, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ για οστεοπόρωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή μίας νέας φάσης θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες των μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνίσταται μία οδοντιατρική εξέταση με προληπτική οδοντιατρική και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους – κινδύνου πριν τη θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν εκτιμάται ο κίνδυνος ασθενούς να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

- Δραστηκότητα φαρμακευτικού προϊόντος η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά δραστικές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την απορρόφηση του οστού
- Καρκίνος, καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πηκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
- Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και το λαιμό
- Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή οδόντος.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνος ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή

έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VOLIRAN. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του VOLIRAN.

Το πλάνο διαχείρισης ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και του οδοντιάτρου ή του στοματικού χειρουργού με ειδικευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με VOLIRAN θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου να μετριασθούν, όπου είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία, και/ή τοπικούς παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του εξωτερικού ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα των ώτων συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, το ιβανδρονικό οξύ δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min (βλ. 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

Αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος –τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα του από στόματος ιβανδρονικού οξέος γενικώς μειώνεται παρουσία τροφής. Ειδικότερα, θεωρείται πιθανό τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο

συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, και άλλα πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του ιβανδρονικού οξέος, 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 ιβανδρονικού οξέος και να παραμένουν νηστικές για 1 ώρα μετά τη λήψη ιβανδρονικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δε θεωρούνται πιθανές, δεδομένου ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους, ενώ έχει καταδειχθεί ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (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 ιβανδρονικού οξέος. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν άλλα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα για τουλάχιστον 6 ώρες πριν τη λήψη ιβανδρονικού οξέος και για 1 ώρα μετά τη λήψη του ιβανδρονικού οξέος.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ΜΣΑΦ

Εφόσον το Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΗΣΥΦΑ) και τα διφωσφονικά σχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού σωλήνα, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς Η₂ ή αναστολείς 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 συμβαμάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 150 mg μία 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, δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του ιβανδρονικού οξέος με Η₂-ανταγωνιστές ή άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το ιβανδρονικό οξύ προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει κάποια τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

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

Το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

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

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

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μία 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 έλαβαν θεραπεία σε 4 κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών να προέρχονται από την πιλοτική μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF4411).

Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM 16549) η συνολική ασφάλεια του ιβανδρονικού οξέος 150 mg μία φορά το μήνα και ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως ήταν παρόμοιες. Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 22,7% και 25,0% για το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μία φορά το μήνα μετά από ένα και δύο έτη αντίστοιχα. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν διεκόπη η θεραπεία.

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

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

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Παρόξυνση βρογχικού άσθματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Αναφυλακτική αντίδραση /καταπληξία *†
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη		
Οφθαλμικές διαταραχές			Φλεγμονή οφθαλμών*†	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*	Οισοφαγίτιδα Γαστρίτιδα, Γαστροοισοφαγική 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†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία, Μυοσκελετικός πόνος, Μυϊκή κράμπα, Μυοσκελετική δυσκαμψία	Οσφυαλγία	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου*† Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφωσφονικών) †
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριπώδης συνδρομή*	Κόπωση		

* Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα

Στη μελέτη θεραπείας με χορήγηση μία 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 μία φορά το μήνα συγκριτικά με το δοσολογικό σχήμα των 2,5 mg ημερησίως.

Γριπώδης συνδρομή

Η γριπώδης συνδρομή περιλαμβάνει συμβάματα που αναφέρονται ως αντίδραση οξείας φάσης ή συμπτώματα που συμπεριλαμβάνουν μυαλγία, αρθραλγία, πυρετό, ρίγη, κόπωση, ναυτία, απώλεια όρεξης ή οστικό πόνο.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου, έχουν αναφερθεί, κυρίως σε καρκινικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού, όπως το ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ μετά την κυκλοφορία.

Οφθαλμική φλεγμονή

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

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +3021 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ιβανδρονικό οξύ.

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 υπασβεστιαμία. Πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα με σκοπό τη δέσμευση του ιβανδρονικού οξέος 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 παθήσεων των οστών, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05B A06

Μηχανισμός δράσης

Το ιβανδρονικό οξύ είναι ένα διφωσφονικό με υψηλή δραστηριότητα, που ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών που περιέχουν άζωτο, τα οποία δρουν εκλεκτικά στον οστίτη ιστό και αναστέλλουν ειδικώς την οστεοκλαστική δραστηριότητα, 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 της μείωσης 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 τα εκχυλίσματα όγκων. Σε νεαρούς (ταχέως αναπτυσσόμενους) επίμυες, η ενδογενής οστική απορρόφηση αναστέλλεται επίσης, επιφέροντας αύξηση της φυσιολογικής οστικής μάζας συγκριτικά με πειραματόζωα που δεν έχουν λάβει το φάρμακο.

Σε μοντέλα πειραματόζωων επιβεβαιώθηκε ότι το ιβανδρονικό οξύ είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Σε αναπτυσσόμενους επίμυες, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ανοργάνων στοιχείων, ακόμη και σε δόσεις που υπερβαίνουν 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 επίμυες, 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 μία κλινική μελέτη (MF 4411), στην οποία το ιβανδρονικό οξύ επέδειξε αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων.

Σε πρότυπα πειραματόζωων το ιβανδρονικό οξύ προκάλεσε βιοχημικές μεταβολές, ενδεικτικές δόσοεξαρτώμενης 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 μία 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 εντοπίζονται οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Ιβανδρονικό οξύ 150 mg μία φορά το μήνα

Οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD)

Σε μία 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 μία φορά το μήνα έδειξε πως είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως για την αύξηση της BMD. Αυτό 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 τροchanτήρα 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 μία φορά το μήνα (N=320)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=294)	ιβανδρονικό οξύ 150 mg μία 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 τροchanτήρα	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 μία προγραμματισμένη προοπτική ανάλυση το ιβανδρονικό οξύ 150 mg μία 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 μία 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 μία 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 μία 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 μία 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 μία 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 μία 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 μία 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 μία 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 ιατρικά σχετική 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 [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 σημαντική και ιατρικά σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Κατά την τριετή διάρκεια της μελέτης, αυτό το δοσολογικό σχήμα μείωσε την 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 ισχίου 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 το ημερήσιο ιβανδρονικό οξύ φάνηκε να είναι αποτελεσματικό σε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου (BMD αυχένος μηριαίου οστού T-score < -3,0), όπου παρατηρήθηκε 69 % μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος.

Η καθημερινή 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 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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 δόσοεξαρτώμενο για από στόματος λήψη έως 50 mg, ενώ πάνω από αυτή τη δόση οι παρατηρούμενες αυξήσεις υπερβαίνουν τις δόσοεξαρτώμενες. 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 μειώνονται όταν λαμβάνεται τροφή ή υγρά 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.

Βιομετατροπή

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 φαίνεται να μην περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπροσθέτως, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στους επίμυες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Φύλο

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 σχετικών 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 ιβανδρονικό οξύ δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος 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 (βλ. παράγραφο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος 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 απέκλυαν ενδείξεις γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Δεν υπάρχουν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβryo, σε επίμυες και κουνέλια που ελάμβαναν από στόματος την ουσία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη της πρώτης γενιάς (F₁) σε επίμυες με

έκθεση που υπολογίστηκε κατά προσέγγιση έως τουλάχιστον 35 φορές υψηλότερη της έκθεσης στο άνθρωπο. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που παρατηρούνται με τα διφωσφονικά ως φαρμακευτική κατηγορία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρέμβαση στο φυσιολογικό τοκετό (δυστοκία) και αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Λακτόζη μονοϋδρική
Κροσποβιδόνη (E1202)
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E406)
Οξείδιο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)
Στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη δισκίου
Πολυβινυλική αλκοόλη
Μακρογόλη/PEG 3350
Τάλκη (E553β)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια (OPA/Al/PVC)
3 χρόνια (PVC/PVDC)

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλων των (OPA/Al/PVC)
1, 3, 7, 10 και 14 δισκίων.
Διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλων των (PVC/PVDC)
1, 3, 7, 10 και 14 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

Βιομηχανία Φαρμάκων

21^ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αττικής

Τηλ. 2108161802, Fax. 2108161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

4013/21-1-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

11-6-2014/21-1-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ