**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IBONDEM 6 mg/6ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα φιαλίδιο με 6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως 6,75 mg μονοϋδρικό, μονονατριούχο άλας ιβανδρονικού οξέος).

Έκδοχα με γνωστή δράση: Νάτριο (λιγότερο από 1 mmol ανά δόση).

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο, διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το IBONDEM ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για

- την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικών καταγμάτων, οστικών

επιπλοκών που απαιτούν ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

- τη θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Οι ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με IBONDEM θα πρέπει να λάβουν το φύλλο οδηγιών για το χρήστη και την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Η έναρξη της αγωγής με IBONDEM πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Δοσολογία

*Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις*

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

Χρόνος έγχυσης μειωμένης διάρκειας (π.χ. 15 λεπτά) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν τον χρόνο έγχυσης μειωμένης διάρκειας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50 ml/min. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλεύονται την παράγραφο *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* (βλ. παράγραφος 4.2) για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη χορήγηση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

*Θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία*

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

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

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

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

Περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έλαβε μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαιμία. Επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαιμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το πυκνό διάλυμα IBONDEM για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα 2 ωρών.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

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

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

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

2 Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

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

*Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)*

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IBONDEM σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιείται ως ακολούθως:

• Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων - προστίθεται σε 100 ml ισότονου

διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και

χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης

την παράγραφο της δοσολογίας πιο πάνω για τους ασθενείς με νεφρική

δυσλειτουργία.

• Θεραπεία υπερασβεστιαιμίας που οφείλεται σε όγκο - προστίθεται σε 500 ml

ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης

5% και χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών

Για μια χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων. Το IBONDEM πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το IBONDEM πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ενδοαρτηριακά ή παραφλεβικά, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

**4.3 Αντενδείξεις**

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

- Υπασβεστιαιμία

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

Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

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

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

*Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία*

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με IV ιβανδρονικό οξύ.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια έγχυση IBONDEM. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/αλλεργική αντίδραση , πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν IBONDEM για ογκολογικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή ενός νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες βλάβες των μαλακών μορίων του στόματος.

Συνίσταται μία προληπτική οδοντιατρική εξέταση και μία ατομική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου πριν τη θεραπεία με IBONDEM σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εκτιμάται ο κίνδυνος για τον

ασθενή να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

* Η δραστικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που αναστέλλει την απορρόφηση του οστού

(υψηλότερος κίνδυνος με τις υψηλής δραστκότητας ουσίες), οδός χορήγησης (υψηλότερος

κίνδυνος με την παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική απορρόφηση

* Καρκίνος, καταστάσεις συνοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πηκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
* Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης,

ακτινοθεραπεία κεφαλής – τραχήλου.

* Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή δοντιού

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υπόκεινται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνο ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή εκκρίσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IBONDEM. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του IBONDEM.

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 γναθοχειρουργού με ειδίκευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με IBONDEM θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν σε αυτή να μετριασθούν, όσο είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Όστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, και έχει συσχετισθεί κυρίως με τη μακροχρόνια θεραπεία. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου συμπεριλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία και/ή τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως η λοίμωξη ή ο τραυματισμός. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και 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. Τα κατάγματα αυτά συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς νιώθουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συχνά συνδέεται με τα 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 οστούν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφωνικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί.

Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν κάποιο άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου/ οφέλους.

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

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

Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το IBONDEM δεν περιέχει πρακτικά νάτριο.

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

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές καθώς το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στον άνθρωπο και έχει δείξει να μην επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω των νεφρών και δεν υφίσταται βιομετατροπή.

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

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

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

Γαλουχία

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στον άνθρωπο. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση ιβανδρονικού οξέος μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους, μετά αποενδοφλέβια 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/φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το IBONDEM δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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

Η θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας που προκαλείται από όγκο συνδέεται συχνότερα με αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκε μείωση του ασβεστίου του ορού κάτω από το φυσιολογικό εύρος τιμών (υπασβεσταιμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτήθηκε συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα υποχωρούσαν μετά από μερικές ώρες/ημέρες.

Κατά την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, η θεραπεία συνδέεται συχνότερα με εξασθένιση ακολουθούμενη από αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και κεφαλαλγία.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που προέρχονται από πιλοτικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ (Θεραπεία υπερασβεστιαιμίας που οφείλεται σε όγκο: 311 ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 2 mg ή 4 mg. Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις: 152 ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 6 mg), και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του οργανικού συστήματος MedDRA και κατά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: 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 αναφέρθηκαν για την ενδοφλέβια χορήγηση του ιβανδρονικού οξεός**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/**  **Οργανικό Σύστημα** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** | **Μη γνωστές** |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | Λοίμωξη | Κυστίτιδα, κολπίτιδα, καντιντίαση του στόματος |  |  |  |
| **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα** |  | Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος |  |  |  |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** |  | Αναιμία, δυσκρασία του αίματος |  |  |  |
| **Διαταραχές του**  **ανοσοποιητικού**  **συστήματος** |  |  |  | Υπερευαι-σθησία  †,  Βρογχόσπα-σμος  † , αγγειοοίδη-μα  † αναφυλα-κτική  αντίδραση/  καταπληξία †\*\* | Παρό-ξυνση άσθμα-τος |
| **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** | Διαταρα-χή των παραθυ-ρεοειδών αδένων |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Υπασβε-σταιμία\*\* | Υποφωσφαταιμία |  |  |  |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** |  | Διαταραχή του ύπνου, άγχος, συναισθηματική αστάθεια |  |  |  |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλα-λγία, ζάλη, δυσγευ-σία (αλλοίω-ση της γεύσης) | Αγγειοεγκεφαλικές διαταραχές, βλάβη νευρικής ρίζας, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπερτονία, υπεραισθησία, περιστοματική παραισθησία, παροσμία |  |  |  |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | Καταρ-ράκτης |  | Φλεγμονή των οφθαλμών†\*\* |  |  |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** |  | Κώφωση |  |  |  |
| **Καρδιακές διαταραχές** | Σκελικός αποκλει-σμός | Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακές διαταραχές, αίσθημα παλμών |  |  |  |
| **Διαταραχές του**  **αναπνευστικού**  **συστήματος, του θώρακα**  **και του μεσοθωράκιου** | Φαρυγγί-τιδα | Πνευμονικό  οίδημα, συριγμός |  |  |  |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** | Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρε-ντερικός πόνος,  Διαταρα-χές των οδόντων | Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα |  |  |  |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** |  | Χολολιθίαση |  |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | Διαταρα-χή του δέρματος, εκχύμωση | Εξάνθημα, αλωπεκία |  | Σύνδρομο  Stevens-Johnson  †, Πολύμορφο  ερύθημα†,  Δερματίτιδα  πομφολυγώ-δης† |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Οστεοα-ρθρίτιδα, μυαλγία, αρθρα-λγία, αρθροπά-θεια , οστικός  πόνος |  | Άτυπα υποτροχα-ντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου† | Οστεονέκρωση της γνάθου  †\*\*  Οστεονέ-κρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφωσφονι-κών) |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | Κατακράτηση ούρων, κύστη των νεφρών |  |  |  |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** |  | Άλγος πυέλου |  |  |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | Πυρεξία,  Γριππώ-δης συνδρομή\*\*, περιφερικό οίδημα, εξασθέ-νηση, δίψα | Υποθερμία |  |  |  |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | Gamma -GT αυξημένη, κρεατινί-νη αυξημένη | Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους |  |  |  |
| **Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών** |  | Κάκωση, άλγος στη θέση της ένεσης |  |  |  |

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Υπασβεστιαιμία*

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

*Γριππώδης συνδρομή*

Έχει παρατηρηθεί γριππώδες σύνδρομο που περιλαμβάνει πυρετό, ρίγη, πόνους ομοιάζοντες με οστικούς και/ή μυικούς. Στα περισσότερα περιστατικά δεν απαιτήθηκε ειδική θεραπεία και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από μερικές ώρες/ημέρες.

*Οστεονέκρωση της γνάθου*

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

*Οφθαλμική φλεγμονή*

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

*Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία*

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ όταν αυτό χορηγείται 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

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

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, διφωσφονικό, κωδικός ATC: Μ05Β Α 06.

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

*In vivo,* το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την πειραματικά προκαλούμενη καταστροφή των οστών από την καταστολή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τους καρκινικούς παράγοντες. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω μελετών κινητικής με 45Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, η οποία έχει ενσωματωθεί προηγουμένως στο σκελετό.

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

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

*Κλινικές μελέτες στη θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία*

Κλινικές μελέτες για την υπερασβεστιαιμία που οφείλεται σε κακοήθεια κατέδειξαν ότι η ανασταλτική δράση του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση από νεοπλασία και ιδιαίτερα στην υπερασβεστιαιμία από νεοπλασία, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Δόση ιβανδρονικού οξέος | % Ασθενείς με ανταπόκριση | 90% διάστημα Εμπιστοσύνης |
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

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

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

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται με δείκτες οστικής απορρόφησης καθώς και την ύπαρξη δοσοεξαρτώμενης δράσης όσον αφορά τα σκελετικά συμβάματα.

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

*Κύρια καταληκτικά στοιχεία αποτελεσματικότητας*

Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένα σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο που απαρτίζετο από τα ακόλουθα, σχετιζόμενα με το σκελετό, συμβάματα (skeletal related events, SREs) ως επί μέρους στόχους:

- ακτινοθεραπεία σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων/επαπειλούμενων καταγμάτων

- χειρουργική επέμβαση σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων

- κατάγματα σπονδυλικής στήλης

- κατάγματα εκτός σπονδυλικής στήλης

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

**Πίνακας 2 Στοιχεία αποτελεσματικότητας (Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού με**

**Μεταστατική Οστική Νόσο)**

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

*Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

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

**Πίνακας 3 Δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο**

**μαστού με μεταστατική οστική νόσο)**

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

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

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

Σε μία μελέτη σε 130 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού συγκρίθηκε η ασφάλεια του ιβανδρονικού οξέος χορηγούμενου με έγχυση διάρκειας 1 ώρας ή 15 λεπτών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους δείκτες της νεφρικής λειτουργίας. Το συνολικό προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του ιβανδρονικού οξέος μετά την έγχυση διάρκειας 15 λεπτών ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που είναι γνωστό για εγχύσεις μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σχετικά με την έγχυση διάρκειας 15 λεπτών.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

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

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

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

Η οδός απέκκρισης από τους νεφρούς δεν φαίνεται να περιλαμβάνει γνωστά οξεϊκά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα Ρ450 στον άνθρωπο και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος Ρ450 στους επίμυες.

*Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς*

*Φύλο*

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

*Φυλή*

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

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η έκθεση των ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας στο ιβανδρονικό οξύ σχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης (CLcr). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση εκτιμηθείσα CLcr= 21,2 ml/min), η μέση διορθωμένη ως προς τη δόση AUC0-24h αυξήθηκε κατά 110 % συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση ΑUC0-24 αυξήθηκε κατά 14% και 86% αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια (μέση εκτιμηθείσα CLcr=68,1 ml/min) και μέτρια (μέση εκτιμηθείσα CLcr=41,2 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές (μέση εκτιμηθείσα CLcr=120 ml/min). Η μέση Cmax δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και αυξήθηκε κατά 12% σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr ≥50 και <80 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CLcr ≥30 και <50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr <30 ml/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία* (βλ.παράγραφο 4.2)

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

*Ηλικιωμένοι* (βλ.παράγραφο 4.2)

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δε βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (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 ασθενείς κάτω των 18 ετών.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

*Μεταλλαξιογόνος δράση/Καρκινογόνος δράση:*

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

*Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες και κουνέλια όταν τους χορηγήθηκε η ουσία ενδοφλεβίως. Σε μελέτες αναπαραγωγής 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 μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που αναμένονται για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ’ αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγχνων (σύνδρομο πυελο-ουρητηρικής συμβολής) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F1) επίμυων.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο

Οξικό οξύ (E260)

Οξικό νάτριο (E262)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

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

Το IBONDEM δε πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες υπό συνθήκες ψύξης και στους 25oC όταν το προϊόν αραιωθεί σε 0,9% χλωριούχο νάτριο ή σε 5% γλυκόζη σε συγκέντρωση 0,012mg/ml.

Μετά την ανασύσταση: Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 oC.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης πριν την ανασύσταση.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το IBONDEM διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 5 και 10 φιαλίδια (τύπου Ι γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml). Τα φιαλίδια κλείνουν με ελαστικά πώματα που ανταποκρίνονται στην Ευρ.Φαρμ. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

Για μία μόνο χρήση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ΑΒΕΕ

21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αττικής

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

50302/11-6-2014

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

Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης: 11-6-2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11/2016