

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iasibon 1 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μια φύσιγγα με 1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

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 Iasibon ενδείκνυται 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με Iasibon πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους 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 διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

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

#### Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Πριν από τη θεραπεία με Iasibon, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Γενικώς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις για τους ασθενείς με οστεολυτικές μεταστάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς με υπερασβεστιαμία χυμικού είδους. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $\geq 3$  mmol/l ή  $\geq 12$  mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου

βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη <3 mmol/l ή <12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία 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, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη = ασβέστιο ορού (mmol/l) - [0,02 x λευκωματίνη (g/l)] + 0,8  
 λευκωματίνη (mmol/l)

**H**

Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη = ασβέστιο ορού (mg/dl) + 0,8 x [4-λευκωματίνη (g/dl)]  
 λευκωματίνη (mg/dl)

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl,

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν 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.

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το πυκνό διάλυμα Iasibon για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 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 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 σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις (βλέπε Παράγραφο 5.2):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
≥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

<sup>1</sup> διάλυμα γλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη CL<sub>Cr</sub><50 ml/min.

*Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)*

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Iasibon σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω 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 για τουλάχιστον 15 λεπτά. Βλέπε επίσης την παράγραφο δοσολογίας παραπάνω για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- Θεραπεία της υπερασβαστιαιμίας που οφείλεται σε όγκο - προστίθεται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγείται με έγχυση σε διάστημα δύο ωρών

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων. Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω ενδο-αρτηριακής ή παραφλεβικής χορήγησης, καθώς αυτό θα μπορούσε 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.

Υπασβεστιαμία .

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

Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαμία 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 Iasibon.

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 γεγονότων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με IV ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση Iasibon. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις

υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

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

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

#### Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

#### 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. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών 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 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 μακροχρόνια θεραπεία με Iasibon. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Iasibon, συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφορικά και το μαγνήσιο του ορού (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις ως προς τη δόση για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 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.

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Iasibon περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

#### **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 στους ανθρώπους και έχει δείξει ότι δεν 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 χορήγηση διφωσφονικών με αμινογλυκοσίδες, καθώς και οι δύο ουσίες μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού για παρατεταμένα διαστήματα. Επίσης, πρέπει να δίδεται προσοχή σε πιθανή παρουσία ταυτόχρονης υπομαγνησιαιμίας.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

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

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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Iasibon 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 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε όγκο συνδέεται τις περισσότερες φορές με την αύξηση της θερμοκρασίας σώματος. Λιγότερο συχνά, αναφέρεται μείωση του ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεστιαμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα υποχωρούν 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 σώματος και κεφαλαλγία.

#### Σύνοψη πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τις πιλοτικές μελέτες φάσης III (Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που προκαλείται από τον όγκο: 311 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ιβανδρονικού οξέος 2 mg ή 4 mg. Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις : 152 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ιβανδρονικού οξέος 6 mg), και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

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 αναφέρθηκαν για την Ενδοφλέβια Χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος**

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				Υπερευαισθησία †, βρογχόσπασμος †, αγγειοοίδημα †, αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία †**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων				
Διαταραχές	Υπασβεστια	Υποφωσφοραιμία			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
του μεταβολισμού και της θρέψης	-μία**				
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, άγχος, συναισθηματική αστάθεια			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)	Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, βλάβη ρίζας νεύρου, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπέρταση, υπεραισθησία, παραισθησία περιστοματική, παροσμία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης		Φλεγμονή οφθαλμών†*		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση			
Καρδιακές διαταραχές	Σκελικός αποκλεισμός	Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, αίσθημα παλμών			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγίτιδα	Πνευμονικό οίδημα, συριγμός			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρεντερικός πόνος, οδοντικές διαταραχές	Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολολιθίαση			
Διαταραχές	Διαταραχή	Εξάνθημα,		Σύνδρομο Stevens-	



Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
του δέρματος και του υποδόριου ιστού	του δέρματος, εκχύμωση	αλωπεκία		Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, αρθροπάθεια, οστικός πόνος		Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †**, Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)	
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, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, κύστη των νεφρών			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος		Άλγος πυέλου			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
και του μαστού					
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, γριππώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω  
†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υπασβεστιαμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεσίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια 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 υπασβεστιαμίας.

##### Γριππώδης συνδρομή

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

##### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

##### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, 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 γεγονότων, 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 υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτεροί οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαμία 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: M05B A 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 τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσης 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 αντirroπείται 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Κλινικές μελέτες στην υπερασβεστιαμία της κακοήθειας κατέδειξαν ότι η ανασταλτική ενέργεια του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση λόγω νεοπλασίας και ιδιαίτερα στην υπερασβεστιαμία λόγω νεοπλασίας, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

Σε ασθενείς με τιμή διορθωμένου ως προς τη λευκοματίνη ασβεστίου ορού  $\geq 3,0$  mmol/l πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από επαρκή επανυδάτωσή τους, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με τα συνιστώμενα θεραπευτικά δοσολογικά πλαίσια, 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 μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με ιβανδρονικό οξύ 6 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικά 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.

Κύριοι στόχοι αποτελεσματικότητας

Ο κύριος στόχος της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένας σύνθετος στόχος που απαρτιζόταν 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. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά. Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το ιβανδρονικό οξύ 6 mg 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

#### Δευτερεύοντες στόχοι 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 σε σχέση με τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδεύονταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής ήταν

σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς 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 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 γνωστό προφίλ ασφάλειας εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών.

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

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

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Iasibon 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 δόσοεξαρτώμενες.

### *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 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

*Βιομετατροπή* 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 φαίνεται να περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, 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 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 AUC<sub>0-24h</sub> αυξήθηκε κατά 110 % συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση AUC<sub>0-24</sub> 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 C<sub>max</sub> 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 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 σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι 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. 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, δεν θεωρείται πιθανή.

*Ηλικιωμένοι (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Iasibon 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.

*Μεταλλαξιγόνο δράση/Καρκινογόνο δράση:*

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

*Τοξικότητα στην αναπαραγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβryo, σε επίμυες και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως η ουσία. 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 αναμένονται για αυτήν τη κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού

(δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F1 ) επίμυων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Οξικό οξύ, ψυχρό  
Τριυδρικό οξικό νάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

Το Iasibon δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια  
Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C - 8°C (σε ψυγείο).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν 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 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και με αξιολογημένη αξιοπιστία άσηπτες συνθήκες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Iasibon 1mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φύσιγγα (Γυάλινη φύσιγγα τύπου I των 2ml).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο 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**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/659/003

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιανουαρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Σεπτεμβρίου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iasibon 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μια φύσιγγα με 2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

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 Iasibon ενδείκνυται 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με Iasibon πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους 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, χορηγούμενη κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

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

#### Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Πριν από τη θεραπεία με Iasibon, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Γενικώς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις για τους ασθενείς με οστεολυτικές μεταστάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς με υπερασβεστιαμία χυμικού είδους. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκοματίνη)\*

$\geq 3$  mmol/l ή  $\geq 12$  mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $< 3$  mmol/l ή  $< 12$  mg/dl), τα 2 mg είναι μία 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, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη = ασβέστιο ορού (mmol/l) -  $[0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$   
 λευκωματίνη (mmol/l)

**H**

Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη = ασβέστιο ορού (mg/dl) +  $0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$   
 λευκωματίνη (mg/dl)

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl,

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν 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.

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το πυκνό διάλυμα Iasibon για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 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 ( $CL_{Cr} \geq 50$  και  $< 80$  mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} \geq 30$  και  $< 50$  mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις (βλέπε Παράγραφο 5.2):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	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

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη 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 Iasibon σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω 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 για τουλάχιστον 15 λεπτά. Βλέπε επίσης την παράγραφο δοσολογίας παραπάνω για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.
- Θεραπεία της υπερασβαστιαιμία που οφείλεται σε όγκο - προστίθεται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγείται με έγχυση σε διάστημα δύο ωρών.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων. Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω ενδο-αρτηριακής ή παραφλεβικής χορήγησης, καθώς αυτό θα μπορούσε 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.
- Υπασβεσταιμία

Υ

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

Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων  
Η υπασβεσταιμία 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 Iasibon.

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 γεγονότων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν

χορηγείται ενδοφλέβια ένεση Iasibon. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

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

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

#### Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

#### 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. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών 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 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 μακροχρόνια θεραπεία με Iasibon. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Iasibon, συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφορικά και το μαγνήσιο του ορού.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

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

Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Iasibon περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

### **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 στους ανθρώπους και έχει δείξει ότι δεν 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 χορήγηση διφωσφονικών με αμινογλυκοσίδες, καθώς και οι δύο ουσίες μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού για παρατεταμένα διαστήματα. Επίσης, πρέπει να δίδεται προσοχή σε πιθανή παρουσία ταυτόχρονης υπομαγνησιαιμίας.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυς κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το Iasibon 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 επίμυς, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό.

#### 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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Iasibon 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 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε όγκο, συνδέεται τις περισσότερες φορές με την αύξηση της θερμοκρασίας σώματος. Λιγότερο συχνά, αναφέρεται μείωση του ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεστιαμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα υποχωρούν 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 σώματος και κεφαλαλγία.

#### Σύνοψη πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τις πιλοτικές μελέτες φάσης III (Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που προκαλείται από τον όγκο: 311 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ιβανδρονικό οξύ 2 mg ή 4 mg. Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις : 152 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ιβανδρονικό οξύ 6 mg), και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

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 αναφέρθηκαν για την Ενδοφλέβια Χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Κυστίτιδα, κοιλίτιδα, 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				Υπερευαισθησία †, βρογχόσπασμος †, αγγειοοίδημα †, αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία †**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων				
Διαταραχές του μεταβολισμού	Υπασβεστιαμία**	Υποφωσφοραιμία			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα και της θρέψης	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, άγχος, συναισθηματική αστάθεια			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)	Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, βλάβη ρίζας νεύρου, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπέρταση, υπεραισθησία, παραισθησία περιστοματική, παροσμία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης		Φλεγμονή οφθαλμών†*		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση			
Καρδιακές διαταραχές	Σκελικός αποκλεισμός	Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, αίσθημα παλμών			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγίτιδα	Πνευμονικό οίδημα, συριγμός			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρεντερικός πόνος, οδοντικές διαταραχές	Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολολιθίαση			
Διαταραχές του δέρματος και του	Διαταραχή του δέρματος,	Εξάνθημα, αλωπεκία		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο	



Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
υποδόριου ιστού	εκχύμωση			ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, αρθροπάθεια, οστικός πόνος		Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †**, Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)	
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, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, κύστη των νεφρών			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Άλγος πυέλου			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω  
†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υπασβεστιαμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεσίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια 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 υπασβεστιαμίας.

##### Γριπώδης συνδρομή

Έχει παρατηρηθεί ένα γριπώδες 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

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

##### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, 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 γεγονότων, 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 υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέροι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαίμια 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: M05B A 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 τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσης 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 υπερασβεστιαίμιας που οφείλεται σε νεοπλασία

Κλινικές μελέτες στην υπερασβεστιαίμια της κακοήθειας κατέδειξαν ότι η ανασταλτική ενέργεια του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση λόγω νεοπλασίας και ιδιαίτερα στην υπερασβεστιαίμια λόγω νεοπλασίας, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

Σε ασθενείς με τιμή διορθωμένου ως προς τη λευκοματίνη ασβεστίου ορού  $\geq 3,0$  mmol/l πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από επαρκή επανυδάτωσή τους, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με τα συνιστώμενα θεραπευτικά δοσολογικά πλαίσια, 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 μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με ιβανδρονικό οξύ 6 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικά 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.

*Κύριοι στόχοι αποτελεσματικότητας*

Ο κύριος στόχος της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένας σύνθετος στόχος που απαρτιζέτο 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. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά. Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το ιβανδρονικό οξύ 6 mg 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

#### *Δευτερεύοντες στόχοι 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 σε σχέση με τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς 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 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 γνωστό προφίλ ασφαλείας εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφαλείας σχετικά με τη διάρκεια έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών.

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

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

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Iasibon 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 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 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

*Βιομετατροπή* 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 φαίνεται να περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, 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 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 (CL<sub>cr</sub>). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub> = 21,2 mL/min), η μέση διορθωμένη ως προς τη δόση AUC<sub>0-24h</sub> αυξήθηκε κατά 110 % συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την

εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση AUC 0-24 αυξήθηκε κατά 14% και 86% αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub>=68,1 ml/min) και μέτρια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub>=41,2 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub>=120 ml/min). Η μέση C<sub>max</sub> 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 (CL<sub>Cr</sub> ≥50 και <80 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> ≥30 και <50 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> <30 mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία* (βλέπε παράγραφο 4.2)

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι 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. 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, δεν θεωρείται πιθανή.

*Ηλικιωμένοι* (βλέπε 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* (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Iasibon 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.

*Μεταλλαξιγόνο δράση/Καρκινογόνο δράση:*

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

*Τοξικότητα στην αναπαραγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβryo, σε επίμυς και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως η ουσία. 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 αναμένονται για αυτήν τη κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F<sub>1</sub>) επίμυων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Οξικό οξύ, ψυχρό  
Τριυδρικό οξικό νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

Το Iasibon δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια  
Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές/διαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 °C - 8°C (σε ψυγείο).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν 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 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και με αξιολογημένη αξιοπιστία άσηπτες συνθήκες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Iasibon 2mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φύσιγγα (Γυάλινη φύσιγγα τύπου I των 4ml).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/659/004



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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιανουαρίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Σεπτεμβρίου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iasibon 6 mg 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 νατριούχο μονοϋδρικό  
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 Iasibon ενδείκνυται 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με Iasibon πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους 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, χορηγούμενη κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 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 χαρακτηρίζουν τη χρήση χρόνου έγχυσης μειωμένης διάρκειας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50 ml/min. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευονται την παράγραφο *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* (βλ. παράγραφο 4.2) για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη χορήγηση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

#### Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Πριν από τη θεραπεία με Iasibon, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς με χλωριούχο νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Γενικώς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις για τους ασθενείς με οστεολυτικές μεταστάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς με υπερασβεστιαμία χυμικού είδους. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq 3$  mmol/l ή  $\geq 12$  mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού

υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη <3 mmol/l ή <12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία 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, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{Ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{Ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$$

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl,

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν 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.

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το πυκνό διάλυμα Iasibon 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  $\geq$ 50 και <80 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr  $\geq$ 30 και <50 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr <30 mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις (βλέπε Παράγραφο 5.2):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLcr <80	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq$ 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

<sup>1</sup> Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς 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 Iasibon 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 παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
- Θεραπεία υπερασβεστιαμίας 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 εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, 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.
- Υπασβεστιαμία.

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

##### Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαμία 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 Iasibon.

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 γεγονότων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με IV ιβανδρονικό οξύ.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση Iasibon. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

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

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

### Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

### 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. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών 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 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 μακροχρόνια θεραπεία με Iasibon. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Iasibon, συνιστάται όπως 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 για 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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,90054 mmol νατρίου ανά δόση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε ελεγχόμενη διαίτα νατρίου.

#### Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά

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

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Iasibon περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

### **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 στους ανθρώπους και έχει δείξει ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυς κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το Iasibon 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 επίμυς, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό.

#### 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 μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Iasibon 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 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 υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε όγκο, συνδέεται τις περισσότερες φορές με την αύξηση της θερμοκρασίας σώματος. Λιγότερο συχνά, αναφέρθηκε μείωση του ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεστιαμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτούνταν 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 σώματος και κεφαλαλγία.

#### Σύνοψη πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τις πιλοτικές μελέτες φάσης III (Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που προκαλείται από τον όγκο: 311 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ιβανδρονικό οξύ 2 mg ή 4 mg. Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις : 152 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ιβανδρονικό οξύ 6 mg), και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

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 αναφέρθηκαν για την Ενδοφλέβια Χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Κυστίτιδα, κοιλίτιδα, 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				Υπερευαισθησία †, βρογχόσπασμος †, αγγειοοίδημα †, αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία †**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων				
Διαταραχές του μεταβολισμού	Υπασβεστιαμία**	Υποφωσφοραιμία			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα και της θρέψης	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, άγχος, συναισθηματική αστάθεια			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)	Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, βλάβη ρίζας νεύρου, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπέρταση, υπεραισθησία, παραισθησία περιστοματική, παροσμία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης		Φλεγμονή οφθαλμών†*		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση			
Καρδιακές διαταραχές	Σκελικός αποκλεισμός	Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, αίσθημα παλμών			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγίτιδα	Πνευμονικό οίδημα, συριγμός			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρεντερικός πόνος, οδοντικές διαταραχές	Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολολιθίαση			
Διαταραχές του δέρματος και του	Διαταραχή του δέρματος,	Εξάνθημα, αλωπεκία		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο	



Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
υποδόριου ιστού	εκχύμωση			ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, αρθροπάθεια, οστικός πόνος		Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †**, Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)	
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, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, κύστη των νεφρών			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Άλγος πυέλου			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω  
†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υποασβεστιαμία

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

##### Γριπώδης συνδρομή

Έχει παρατηρηθεί ένα γριπώδες 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

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

##### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, 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 γεγονότων, 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 υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέροι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαϊμία 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: M05B A 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 τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσης 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 υπερασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Κλινικές μελέτες στην υπερασβεστιαϊμία της κακοήθειας κατέδειξαν ότι η ανασταλτική ενέργεια του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση λόγω νεοπλασίας και ιδιαίτερα στην υπερασβεστιαϊμία λόγω νεοπλασίας, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

Σε ασθενείς με τιμή διορθωμένου ως προς τη λευκοματίνη ασβεστίου ορού  $\geq 3,0$  mmol/l πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από επαρκή επανυδάτωσή τους, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με τα συνιστώμενα θεραπευτικά δοσολογικά πλαίσια, 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 μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με ιβανδρονικό οξύ 6 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικά 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.

*Κύριοι στόχοι αποτελεσματικότητας*

Ο κύριος στόχος της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένας σύνθετος στόχος που απαρτίστηκε 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. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά. Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το ιβανδρονικό οξύ 6 mg 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

#### *Δευτερεύοντες στόχοι αποτελεσματικότητας*

Κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη βαθμολογία οστικού πόνου για το ιβανδρονικό οξύ 6 mg ενδοφλεβίως συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του πόνου σε σχέση με τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς 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 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 γνωστό προφίλ ασφάλειας εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών.

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

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

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Iasibon 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 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 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

### *Βιομετατροπή*

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 οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, 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 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 (CL<sub>Cr</sub>). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub> = 21,2 mL/min), η μέση διορθωμένη ως προς τη δόση AUC<sub>0-24h</sub> αυξήθηκε κατά 110 % συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση AUC 0-24 αυξήθηκε κατά 14% και 86% αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub>=68,1 ml/min) και μέτρια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub>=41,2 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>Cr</sub>=120 ml/min). Η μέση C<sub>max</sub> 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 (CL<sub>Cr</sub> ≥50 και <80 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> ≥30 και <50 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> <30 mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι 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. 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, δεν θεωρείται πιθανή.

#### *Ηλικιωμένοι (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Iasibon 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.

#### *Μεταλλαξιγόνο δράση/Καρκινογόνο δράση:*

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

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυς και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως η ουσία. 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 αναμένονται για αυτήν τη φαρμακευτική κατηγορία (διφωσφονικά). Σ' αυτές

περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F1 ) επίμυων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Οξικό οξύ, ψυχρό  
Τριυδρικό οξικό νάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

Το Iasibon δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια  
Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές/ιδιαιτέρες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C - 8°C (σε ψυγείο).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν 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 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και με αξιολογημένη αξιοπιστία άσηπτες συνθήκες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Iasibon 6mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 5 και 10 φιαλίδια (Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 9ml).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο 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**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/659/005

EU/1/10/659/006

EU/1/10/659/007

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιανουαρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Σεπτεμβρίου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iasibon 50 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:  
Περιέχει 0.86 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική)

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iasibon ενδείκνυται 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.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 50 mg την ημέρα.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

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

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} \geq 50$  και  $< 80$  mL/min).

Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} \geq 30$  και  $< 50$  mL/min) συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 50 mg κάθε δεύτερη μέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min) η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 50 mg άπαξ εβδομαδιαίως. Βλέπε δοσολογικές οδηγίες, ανωτέρω.

##### *Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)*

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Τα δισκία Iasibon πρέπει να λαμβάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού. Παρομοίως, τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα συμπληρώματα (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου) πρέπει να αποφεύγονται πριν τη λήψη των δισκίων Iasibon. Η νηστεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου. Νερό μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Iasibon. (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με δυνητικά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό της βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε μέταλλα.

- Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα γεμάτο ποτήρι νερό (180 έως 240 ml) ενώ η ασθενής κάθεται ή στέκεται σε όρθια θέση.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώσουν για 60 λεπτά μετά τη λήψη του Iasibon.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν, να πιπιλίζουν ή να θρυμματίζουν το δισκίο λόγω της δυνατότητας πρόκλησης στοματοφαρυγγικής εξέλκωσης.
- Το νερό είναι το μόνο υγρό που πρέπει να λαμβάνεται με το Iasibon.

### **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 αχλασία
- Ανικανότητα ενός ατόμου να στέκεται ή να κάθεται σε όρθια θέση για τουλάχιστον 60 λεπτά

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

#### Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Iasibon. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικώς ασβέστιο και/ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής.

#### 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 Iasibon 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 Iasibon 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 επιλοκές.

#### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ΜΣΑΦ

Επειδή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα διφωσφονικά συσχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

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

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

Τα δισκία Iasibon περιέχουν λακτόζη και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με τα σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

#### 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. Πτώχη επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών 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 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.

#### Νεφρική λειτουργία

Οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με μακροχρόνια θεραπεία με Iasibon. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Iasibon συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφονικά και το μαγνήσιο του ορού.

#### Σπάνια κληρονομικά προβλήματα

Τα δισκία Iasibon περιέχουν λακτόζη και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

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

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος -τροφών

Θεωρείται πιθανό τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο και άλλα πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος και των τροφών, να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση των δισκίων Iasibon. Ως εκ τούτου, με τέτοια προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των τροφών, η χορήγηση πρέπει να αναβάλλεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την από στόματος λήψη.

Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε κατά περίπου 75% όταν τα δισκία Iasibon χορηγούνταν 2 ώρες μετά από ένα συνηθισμένο γεύμα. Ως εκ τούτου, συνιστάται όπως τα δισκία λαμβάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και η νηστεία να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές καθώς το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και έχει δείξει ότι δεν 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.

#### Οι ανταγωνιστές H<sub>2</sub> ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH.

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη ρανιτιδίνη επέφερε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος κατά 20% περίπου (η οποία ευρίσκεται εντός της φυσιολογικής μεταβλητότητας της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος), πιθανώς λόγω μείωσης της γαστρικής οξύτητας. Ωστόσο, δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση Iasibon με H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ΜΣΑΦ

Επειδή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα διφωσφονικά συσχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού σωλήνα, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αμινογλυκοσίδες

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυς κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το Iasibon 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 επίμυς, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

##### 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 μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, αναμένεται ότι το Iasibon δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, οστεονέκρωση της γνάθου, ερεθισμός του γαστρεντερικού σωλήνα και οφθαλμική φλεγμονή (βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4). Η θεραπεία συνδέθηκε πιο συχνά με μείωση του ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεσταιμία), ακολουθούμενη από δυσπεψία.

Σύνοψη πίνακα Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από 2 πιλοτικές μελέτες Φάσης III (Πρόληψη σκελετικών συμβάντων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις: 286 ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 50 mg χορηγούμενο από τους στόματος) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας 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), 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 φαρμάκου που αναφέρθηκαν για την από του στόματος χορήγηση του ιβανδρονικού οξέος**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Υπερευαισθησία, βρογχόσπασμος†, αγγειοοίδημα†, Αναφυλακτική αντίδραση/ καταπληξία†**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεσταιμία **				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραίσθησία, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)			
Οφθαλμικές διαταραχές			Φλεγμονή οφθαλμών†*		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οισοφαγίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία	Αιμορραγία, δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, δυσφαγία, ξηροστομία			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †**, Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αζωταιμία (ουραιμία)			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Θωρακικό άλγος, γριππώδης συνδρομη, αίσθημα κακουχίας, άλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις		Παραθορμόν η αίματος αυξημένη			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### Υπασβεστιαμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια 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 υπασβεστιαμίας.

##### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

##### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, 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 γεγονότων, 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 υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Iasibon. Ωστόσο, η από στόματος υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει συμβάματα από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, όπως στομαχικές διαταραχές, στομαχικό καύσο, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος. Πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα με σκοπό τη δέσμευση του Iasibon. 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, διφωσφονικό, κωδικός ATC: M05B A 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 τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, ρετινοειδή, όγκους ή εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσης προηγούμενως 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 αντirroπείται 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.

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με ιβανδρονικό οξύ 50 mg δισκία, αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δοκιμές φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικώς επιβεβαιωμένες οστικές μεταστάσεις τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο (277 ασθενείς) ή 50 mg ιβανδρονικό οξύ (287 ασθενείς). Τα αποτελέσματα από τις δοκιμές αυτές συνοψίζονται παρακάτω.

#### *Κύριοι στόχοι αποτελεσματικότητας*

Ο κύριος στόχος των δοκιμών ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένας σύνθετος στόχος 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. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά σε οποιαδήποτε δεδομένη περίοδο 12 εβδομάδων. Τα συγκεντρωτικά στοιχεία από τις μελέτες αυτές κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το ιβανδρονικό οξύ 50 mg από στόματος έναντι του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στη μείωση των SREs μετρηθέντων με τον SMPR

( $p=0,041$ ). Για τις ασθενείς που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ παρατηρήθηκε επίσης μείωση 38% στον κίνδυνο για ανάπτυξη κάποιου SRE έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 0,62,  $p = 0,003$ ). 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=277	Ιβανδρονικό οξύ 50 mg n=287	p-τιμή
SMPR (ανά ασθενή-έτος)	1,15	0,99	p=0,041
Σχετικός κίνδυνος SRE	-	0,62	p=0,003

*Δευτερεύοντες στόχοι αποτελεσματικότητας*

Κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη βαθμολογία οστικού πόνου για το ιβανδρονικό οξύ 50 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του πόνου σε σχέση με τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής και του δείκτη ικανότητας ΠΟΥ (WHO) ήταν σημαντικά μικρότερη στις ασθενείς υπό ιβανδρονικό οξύ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Οι συγκεντρώσεις του δείκτη οστικής απορρόφησης CTx στα ούρα (τελοπεπτίδιο τελικού C που απελευθερώνεται από κολλαγόνο τύπου I) μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα υπό ιβανδρονικό οξύ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση αυτή των επιπέδων του CTx στα ούρα συσχετίστηκε σημαντικά με τον κύριο στόχο αποτελεσματικότητας SMPR (Kendall-tau-b ( $p<0,001$ )). 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=277	Ιβανδρονικό οξύ 50 mg n=287	p-τιμή
Οστικός πόνος*	0,20	-0,10	p=0,001
Χρήση αναλγητικών *	0,85	0,60	p=0,019
Ποιότητα ζωής*	-26,8	-8,3	p=0,032
Δείκτης ικανότητας ΠΟΥ*	0,54	0,33	p=0,008
CTx ούρων**	10,95	-77,32	p=0,001

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

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

**Παιδιατρικός πληθυσμός** (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### *Απορρόφηση*

Η απορρόφηση του ιβανδρονικού οξέος στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα είναι ταχεία μετά την από στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 έως 2 ωρών (διάμεση τιμή 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 Iasibon χορηγείται με ένα συνηθισμένο πρόγευμα, συγκριτικά με τη βιοδιαθεσιμότητα που παρατηρείται σε νηστικά άτομα. Όταν λαμβάνεται 30 λεπτά πριν από κάποιο γεύμα, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας είναι περίπου 30%. Δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν το ιβανδρονικό οξύ λαμβάνεται 60 λεπτά πριν από κάποιο γεύμα.

Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε κατά περίπου 75% όταν τα δισκία Iasibon χορηγούνταν 2 ώρες μετά από ένα συνηθισμένο γεύμα. Ως εκ τούτου, συνιστάται όπως τα δισκία λαμβάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και η νηστεία να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### *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 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

### *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%) 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 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.

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 δείχνει πως δεν περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς που συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε 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 κλινικά σημαντικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι λίγα.

### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η έκθεση ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας στο ιβανδρονικό οξύ σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης (CLcr). Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 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 (CLcr ≥80 ml/min). Στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος μειώθηκε στα 44 ml/min συγκρινόμενη με 129 ml/min σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr ≥50 και <80 ml/min). Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr ≥30 και <50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr <30 ml/min) συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλέπε 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 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. Περαιτέρω, δεδομένου ότι στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 87% περίπου, η πρόκληση κλινικά σημαντικών αυξήσεων των ελεύθερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα εξαιτίας της υποπρωτεϊναιμίας της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, δεν θεωρείται πιθανή.

### *Ηλικιωμένοι (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 Iasibon 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.

### *Μεταλλαξιόγonos δράση/Καρκινογόonos δράση:*

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

### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβryo, σε επίμυε και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως ή από στόματος η ουσία. 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 επίμου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που αναμένονται για αυτήν τη κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγγων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F1 ) επίμυων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου: Ποβιδόνη  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβόσιτου  
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερίνης  
Οξείδιο πυριτίου, κolloειδές άνυδρο

Επικάλυψη δισκίου:  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000  
Υπρομελλόζη (E464)  
Διοξείδιο τιτανίου E171

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

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

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα Iasibon 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κυψέλες από Πολυαμίδιο/Al/PVC – Αλουμίνιο που περιέχουν 3, 6, 9, 28 ή 84 δισκία , συσκευασμένες σε χαρτονένιο κουτί.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο 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**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιανουαρίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Σεπτεμβρίου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.ema.europa.eu/>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

*Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση*

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

*Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο*

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

Και

Pharmathen International S.A  
ΒΙΟ. ΠΑ. Σαπών,  
Νομού Ροδόπης, Οικοδομικό τετράγωνο Νο 5,  
69300, Ελλάδα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

## **B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,



- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****Εξωτερικό Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iasibon 1 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ιβανδρονικό οξύ

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια φύσιγγα με 1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg  
ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο , ψυχρό Οξικό οξύ, Τριωδρικό οξικό νάτριο, Ύδωρ για ενέσιμα

Βλ. εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φύσιγγα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/659/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Iasibon 1mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φύσιγγα

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Iasibon 1 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ιβανδρονικό οξύ  
I.V. χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό Κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iasibon 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ιβανδρονικό οξύ

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μια φύσιγγα με 2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg  
ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο , ψυχρό Οξικό οξύ, Τριωδρικό οξικό νάτριο, Ύδωρ για ενέσιμα

Βλ. εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 αμπούλα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/659/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Iasibon 2mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φύσιγγα**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Iasibon 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ιβανδρονικό οξύ  
I.V. χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό Κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iasibon 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ιβανδρονικό οξύ

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο, ψυχρό Οξικό οξύ, Τριωδρικό οξικό νάτριο, Ύδωρ για ενέσιμα

Βλ. εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5 φιαλίδια

10 φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Iasibon 6 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φιαλίδιο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Iasibon 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ιβανδρονικό οξύ  
I.V. χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

6 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****Εξωτερικό Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iasibon 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ιβανδρονικό οξύ

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Λακτόζη  
Βλ. εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
9 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην πιπιλίζετε, μασάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Iasibon 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**  
Blister φύλλο αλουμινίου

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iasibon 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ιβανδρονικό οξύ

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen S.A

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δε  
Τρ  
Τε  
Πε  
Πα  
Σα  
Κυ

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Iasibon 1 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ιβανδρονικό οξύ

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon
3. Πώς να πάρετε το Iasibon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του**

Το Iasibon περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Iasibon χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μεταστάση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα).
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

Το Iasibon μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί, αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου.

Το Iasibon δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από να γίνονται πιο αδύναμα

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon**

##### **Μην παίρνετε το Iasibon :**

- εάν είστε αλλεργικός στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μην λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Iasibon.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Iasibon:

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- αν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, ασβεστίου ή σε οποιασδήποτε άλλης ανόργανης ουσίας
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο γιατρός σας συνέστησε τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης υγρών
- εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση ή γνωρίζετε ότι θα χρειαστείτε μερικές στο μέλλον, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε σε θεραπεία με Iasibon για καρκίνο

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλέπε παράγραφο 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αυτό συμβαίνει επειδή το Iasibon μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα φάρμακα.

Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Iasibon.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμικίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Iasibon μπορούν και τα δύο να μειώσουν την ποσότητα του ασβεστίου στο αίμα σας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην παίρνετε Iasibon εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές καθώς αναμένεται ότι το Iasibon δεν έχει καθόλου επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία

**Το Iasibon περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου"..**

## **3. Πώς να πάρετε το Iasibon**

### **Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο**

- το Iasibon συνήθως δίνεται από γιατρό ή άλλο ιατρικό προσωπικό το οποίο διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.
- χορηγείται με έγχυση στη φλέβα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Iasibon. Αυτό γίνεται για να βεβαιώσει ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου αυτού.

### **Πόσο να πάρετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Iasibon θα σας χορηγηθεί ανάλογα με την πάθησή σας.

Αν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας, τότε η συνιστώμενη δόση είναι 6 φιαλίδια (6 mg) κάθε 3-4 εβδομάδες, με έγχυση μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου, τότε η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ χορήγηση 2 φιαλιδίων (2 mg) ή 4 φιαλιδίων (4 mg), ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με έγχυση μέσα στη φλέβα σας για πάνω από δύο ώρες. Μια επαναλαμβανόμενη δόση μπορεί να εκτιμηθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εάν η ασθένεια σας επανεμφανιστεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας και τη διάρκεια της ενδοφλέβια έγχυσης σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος και φλεγμονή των ματιών
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Αυτό μπορεί να αποτελεί πρώιμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) του οστού της γνάθου).
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού, με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2).
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
- πόνος στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.

**Άγνωστες** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος

### **Άλλες πιθανές παρενέργειες**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γριπώδης συνδρομή συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, κόπωσης, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε μία ή δύο ώρες ή μέρες. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες.
- αύξηση της θερμοκρασίας σώματος
- πόνος στο στομάχι και την κοιλιά, δυσπεψία, αδιαθεσία, έμετος ή διάρροια (υδαρή κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα σας

- μεταβολές των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων όπως γάμμα GT ή κρεατινίνης
- ένα πρόβλημα στον καρδιακό ρυθμό το οποίο ονομάζεται «σκελικός αποκλεισμός»
- πόνος στα οστά ή στους μύες σας
- πονοκέφαλο, αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας
- αίσθημα δίψας, πονόλαιμος, αλλαγές στη γεύση
- πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα
- πόνος στις αρθρώσεις, αρθρίτιδα ή άλλα προβλήματα των αρθρώσεων
- προβλήματα με τον παραθυροειδή αδένά σας
- μώλωπες
- λοιμώξεις
- ένα πρόβλημα με τα μάτια σας που ονομάζεται «καταρράκτης»
- δερματικά προβλήματα
- οδοντικά προβλήματα

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο ή ρίγος
- η θερμοκρασία του σώματός σας να είναι πολύ χαμηλή («υποθερμία»)
- μια κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο που ονομάζεται «εγκεφαλική αγγειακή διαταραχή» (εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία)
- καρδιακά και κυκλοφοριακά προβλήματα (συμπεριλαμβάνουν αίσθημα παλμών, έμφραγμα, υπέρταση (υψηλή πίεση αίματος) και κίρσους)
- μεταβολές στα κύτταρα του αίματός σας («αναιμία»)
- υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα σας
- κατακράτηση υγρών και οίδημα («λεμφοίδημα»)
- υγρό στους πνεύμονές σας
- προβλήματα στο στομάχι, όπως "γαστρεντερίτιδα" ή "γαστρίτιδα"
- χολόλιθοι
- αδυναμία να ουρήσετε, κυστίτιδα (φλεγμονή ουροδόχου κύστης)
- ημικρανία
- πόνος στα νεύρα σας, κατεστραμμένη νευρική ρίζα
- κώφωση
- αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, στη γεύση ή στην αφή ή αλλαγές στην όσφρηση
- δυσκολία στην κατάποση
- στοματικά έλκη, πρησμένα χείλη ("χειλίτιδα"), στοματικές άφθες
- κνησμός ή μούδιασμα του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- πυελικός πόνος, εκκρίσεις, κνησμός ή πόνος στον κόλπο
- αύξηση του δέρματος που ονομάζεται «καλόηθες νεόπλασμα του δέρματος»
- απώλεια μνήμης
- προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους, συναισθηματική αστάθεια, ή εναλλαγές της διάθεσης
- δερματικό εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- απώλεια βάρους
- κύστη νεφρού (σάκος γεμισμένος με υγρό στο νεφρό).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon

- Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο πτυσσόμενο κουτί και την ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο).
- Να μη χρησιμοποιείτε το αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Iasibon

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ. Μια φύσιγγα με 1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg ιβανδρονικό οξύ (ως νατριούχο μονοϋδρικού)
- Τα άλλα συστατικά είναι γλωριούχο νάτριο, ψυχρό οξικό οξύ, τριυδρικό οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Iasibon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Iasibon είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα.

Το Iasibon 1mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φύσιγγα (γυάλινη φύσιγγα από γυαλί τύπου I των 2ml).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

#### Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

#### Παραγωγός

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

Pharmathen S.A.

#### Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti (Estonia)**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

Tel.: +30 210 66 04 300

**Malta**

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

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Alvogen Romania SRL  
Tel: +(40) 21 351 0286

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Aspire Pharma Ltd  
Tel: +44 1730 231148

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού



**Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας**

**Δοσολογία: Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων σε Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού και Οστικές Μεταστάσεις**

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

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLcr $<$ 80	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq$ 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

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

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

**Δοσολογία:Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε Νεοπλασία**

Το Iasibon χορηγείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται από το γιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τους παρακάτω παράγοντες.

Πριν από τη θεραπεία με Iasibon, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς, με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού, διορθωμένα ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq$ 3 mmol/l ή  $\geq$ 12 mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $<$ 3 mmol/l ή  $<$ 12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία 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, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{Ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

**Η**

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{Ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$$

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 ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (εκ νέου αύξηση 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.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για το σκοπό αυτό, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις - προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
- Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία- προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή σε 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

### **Σημείωση:**

Για να αποφευχθούν ενδεχόμενες ασυμβατότητες, το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα περιέχοντα ασβέστιο.

Τα αραιωμένα διαλύματα προορίζονται για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Συνιστάται όπως το προϊόν, εφόσον έχει αραιωθεί, χρησιμοποιείται αμέσως (βλέπε σημείο 5 του παρόντος φύλλου οδηγιών «Πώς να φυλάσσεται το Iasibon»).

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω της ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

### **Συχνότητα χορήγησης**

Για τη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται γενικά ως εφάπαξ έγχυση.

Για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Iasibon επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 3-4 εβδομάδων.

### **Διάρκεια της αγωγής**

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Iasibon πρέπει να χορηγείται κάθε 3-4 εβδομάδες. Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 96 εβδομάδες.

### **Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Iasibon 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 υπασβεστιαμία (πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού) πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Iasibon 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ιβανδρονικό οξύ

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon
3. Πώς να πάρετε το Iasibon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του**

Το Iasibon περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Iasibon χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μεταστάση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα)
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία

Το Iasibon μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί, αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου.

Το Iasibon δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από να γίνονται πιο αδύναμα

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon**

##### **Μην παίρνετε το Iasibon :**

- εάν είστε αλλεργικός στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μην λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Iasibon.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Iasibon:

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- αν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, ασβέστιο ή σε οποιαδήποτε άλλη ανόργανη ουσία
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο γιατρός σας συστήσει τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης σε υγρά
- εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση ή γνωρίζετε ότι θα χρειαστείτε μερικές στο μέλλον, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε σε θεραπεία με Iasibon για καρκίνο

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλ. παράγραφο 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Iasibon**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Iasibon μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που ορισμένα φάρμακα δρουν. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Iasibon.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Iasibon μπορούν και τα δύο να μειώσουν την ποσότητα του ασβεστίου στο αίμα σας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην παίρνετε Iasibon εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές καθώς αναμένεται ότι το Iasibon δεν έχει καθόλου επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Iasibon**

**Το Iasibon περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".**

## **3. Πώς να πάρετε το Iasibon**

### **Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο**

- το Iasibon συνήθως δίνεται από γιατρό ή άλλο ιατρικό προσωπικό το οποίο διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.
- χορηγείται με έγχυση στη φλέβα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Iasibon. Αυτό γίνεται για να βεβαιώσει ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου αυτού.

### **Πόσο να πάρετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Iasibon θα σας χορηγηθεί ανάλογα με την πάθησή σας.

Αν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας, τότε η συνιστώμενη δόση είναι 3 φύσιγγες (6 mg) κάθε 3-4 εβδομάδες, με έγχυση μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου, τότε η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ χορήγηση 1 φύσιγγα (2 mg) ή 2 φυσιγγών (4 mg), ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με έγχυση μέσα στη φλέβα σας για πάνω από δύο ώρες. Μια επαναλαμβανόμενη δόση μπορεί να εκτιμηθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εάν η ασθένεια σας επανεμφανιστεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας και τη διάρκεια της ενδοφλέβια έγχυσης σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος και φλεγμονή των ματιών
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Μπορεί να έχετε πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) του οστού της γνάθου).
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού, με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2).
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
- πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.

**Άγνωστες** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος

## Άλλες πιθανές παρενέργειες

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γριππώδης συνδρομή συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, κόπωσης, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε μία ή δύο ώρες ή μέρες. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλεύτη ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες.
- αύξηση της θερμοκρασίας σώματος
- πόνος στο στομάχι και την κοιλιά, δυσπεψία, αδιαθεσία, έμετος ή διάρροια (υδαρή κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα σας
- μεταβολές των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων όπως γάμμα GT ή κρεατινίνης
- ένα πρόβλημα στον καρδιακό ρυθμό το οποίο ονομάζεται «σκελικός αποκλεισμός»
- πόνος στα οστά ή στους μύες σας
- πονοκέφαλος, αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας
- αίσθημα δίψας, πονόλαιμος, αλλαγές στη γεύση
- πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα
- πόνος στις αρθρώσεις, αρθρίτιδα ή άλλα προβλήματα των αρθρώσεων
- προβλήματα με τον παραθυροειδή αδένά σας
- μώλωπες
- λοιμώξεις
- ένα πρόβλημα με τα μάτια σας που ονομάζεται «καταρράκτης»
- δερματικά προβλήματα
- οδοντικά προβλήματα

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο ή ρίγος
- η θερμοκρασία του σώματός σας να είναι πολύ χαμηλή («υποθερμία»)
- μια κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο που ονομάζεται «εγκεφαλική αγγειακή διαταραχή» (εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία)
- καρδιακά και κυκλοφοριακά προβλήματα (συμπεριλαμβάνουν αίσθημα παλμών, έμφραγμα, υπέρταση (υψηλή πίεση αίματος) και κίρσους)
- μεταβολές στα κύτταρα του αίματός σας («αναιμία»)
- υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα σας
- κατακράτηση υγρών και οίδημα («λεμφοίδημα»)
- υγρό στους πνεύμονές σας
- προβλήματα στο στομάχι, όπως "γαστρεντερίτιδα" ή "γαστρίτιδα"
- χολόλιθοι
- αδυναμία να ουρήσετε, κυστίτιδα (φλεγμονή ουροδόχου κύστης)
- ημικρανία
- πόνος στα νεύρα σας, κατεστραμμένη νευρική ρίζα
- κώφωση
- αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, στη γεύση ή στην αφή ή αλλαγές στην όσφρηση
- δυσκολία στην κατάποση
- στοματικά έλκη, πρησμένα χείλη ("χειλίτιδα"), στοματικές άφθες
- κνησμός ή μούδιασμα του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- πνευλικός πόνος, εκκρίσεις, κνησμός ή πόνος στον κόλπο
- αύξηση του δέρματος που ονομάζεται «καλόηθες νεόπλασμα του δέρματος»
- απώλεια μνήμης
- προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους, συναισθηματική αστάθεια, ή εναλλαγές της διάθεσης
- δερματικό εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- απώλεια βάρους

- κύστη νεφρού (σάκος γεμισμένος με υγρό στο νεφρό).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Μην χρησιμοποιείτε το αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο πτυσσόμενο κουτί και την ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Μετά την αραιώση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο).
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Iasibon**

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ. Μια φύσιγγα με 2 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg ιβανδρονικό οξύ (ως νατριούχο μονοϋδρικό)
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, ψυχρό οξικό οξύ, τριωδρικό οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Iasibon και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Iasibon είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα.

Το Iasibon 2mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχει 1 φύσιγγα (γυάλινη φύσιγγα τύπου I των 4ml).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

#### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

#### **Παραγωγός**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.



**België/Belgique/Belgien**  
Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

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

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

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

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

**Eesti (Estonia)**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Ελλάδα**  
INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

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

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

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

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

**Ísland**  
Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

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

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

**Lietuva**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

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

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

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

**Nederland**  
Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

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

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

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

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

**România**  
Alvogen Romania SRL  
Tel: +(40) 21 351 0286

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

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

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

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

**Latvija**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**United Kingdom**  
Aspire Pharma Ltd  
Tel: +44 1730 231148

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

**Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας**

**Δοσολογία: Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων σε Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού και Οστικές Μεταστάσεις**

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

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLCr $< 80$	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq 30$ 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

<sup>1</sup> Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

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

**Δοσολογία: Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε Νεοπλασία**

Το Iasibon χορηγείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται από το γιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τους παρακάτω παράγοντες.

Πριν από τη θεραπεία με Iasibon, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς, με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού, διορθωμένα ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq 3$  mmol/l ή  $\geq 12$  mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού,

διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη <3 mmol/l ή <12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία 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, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\begin{aligned} \text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} &= \text{Ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8 \\ \text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} &= \text{Ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}] \end{aligned}$$

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 ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (εκ νέου αύξηση 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.

### Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για το σκοπό αυτό, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις - προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
- Θεραπεία υπερασβεστημίας που οφείλεται σε νεοπλασία- προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή σε 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

Σημείωση:

Για να αποφευχθούν ενδεχόμενες ασυμβατότητες, το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα περιέχοντα ασβέστιο.

Τα αραιωμένα διαλύματα προορίζονται για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Συνιστάται όπως το προϊόν, εφόσον έχει αραιωθεί, χρησιμοποιείται αμέσως (βλέπε σημείο 5 του παρόντος φύλλου οδηγιών «Πώς να φυλάσσεται το Iasibon»).

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω της ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

### Συχνότητα χορήγησης

Για τη θεραπεία της υπερασβεσταιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται γενικά ως εφάπαξ έγχυση.

Για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Iasibon επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 3-4 εβδομάδων.

#### **Διάρκεια της αγωγής**

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεσταιμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεσταιμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Iasibon πρέπει να χορηγείται κάθε 3-4 εβδομάδες. Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 96 εβδομάδες.

#### **Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέρωι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία.

Η κλινικώς σημαντική υπασβεσταιμία (πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού) πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Iasibon 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ιβανδρονικό οξύ

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon
3. Πώς να πάρετε το Iasibon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του**

Το Iasibon περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Iasibon χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μετάσταση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα)
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

Το Iasibon μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί, αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου.

Το Iasibon δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από το να γίνονται πιο αδύναμα

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon**

##### **Μην παίρνετε το Iasibon :**

- εάν είστε αλλεργικός στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μην λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Iasibon.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Iasibon.

- εάν είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- αν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, ασβέστιο ή σε οποιαδήποτε άλλη ανόργανη ουσία
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- Εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο γιατρός σας συστήσει τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης σε υγρά
- Εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση ή γνωρίζετε ότι θα χρειαστείτε μερικές στο μέλλον, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε σε θεραπεία με Iasibon για καρκίνο.

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως. Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλ. παράγραφο 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

### **Χρήση άλλων φαρμάκων:**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που προμηθευτήκατε χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτό συμβαίνει επειδή το Iasibon μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που ορισμένα φάρμακα δρουν. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Iasibon.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Iasibon μπορούν και τα δύο να μειώσουν την ποσότητα του ασβεστίου στο αίμα σας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην παίρνετε Iasibon εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές καθώς αναμένεται ότι το Iasibon δεν έχει καθόλου επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

**Το Iasibon περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή "ελεύθερο νατρίου".**

## **3. Πώς να πάρετε το Iasibon**

### **Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο**

- Το Iasibon συνήθως δίνεται από γιατρό ή άλλο ιατρικό προσωπικό το οποίο διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.
- Χορηγείται με έγχυση στη φλέβα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Iasibon. Αυτό γίνεται για να βεβαιώσει ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου αυτού.

### **Πόσο να πάρετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Iasibon θα σας χορηγηθεί ανάλογα με την πάθησή σας. Αν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας, τότε η συνιστώμενη δόση είναι 1 φιαλίδιο (6 mg) κάθε 3-4 εβδομάδες, με έγχυση μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου τότε η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ χορήγηση των 2 mg ή των 4 mg, ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με έγχυση μέσα στη φλέβα σας για πάνω από δύο ώρες. Μια επαναλαμβανόμενη δόση μπορεί να εκτιμηθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εάν η ασθένειά σας επανεμφανιστεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας και τη διάρκεια της ενδοφλέβια έγχυσης σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος και φλεγμονή των ματιών
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) του οστού της γνάθου).
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού, με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2)
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
- πόνος στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος

#### **Άλλες πιθανές παρενέργειες**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γριππώδης συνδρομή, συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, κόπωσης, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε μία ή δύο ώρες ή μέρες. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μία ή δύο μέρες.
- αύξηση της θερμοκρασίας σώματος
- πόνος στο στομάχι και την κοιλιά, δυσπεψία, αδιαθεσία, έμετος ή διάρροια (υδαρή κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα σας

- μεταβολές των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων όπως γάμμα GT ή κρεατινίνη
- ένα πρόβλημα στον καρδιακό ρυθμό το οποίο ονομάζεται «σκελικός αποκλεισμός»
- πόνος στα οστά ή στους μύες σας
- πονοκέφαλο, αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας
- αίσθημα δίψας, πονόλαιμος, αλλαγές στη γεύση
- πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα
- πόνος στις αρθρώσεις, αρθρίτιδα ή άλλα προβλήματα των αρθρώσεων
- προβλήματα με τον παραθυροειδή αδένά σας
- μώλωπες
- λοιμώξεις
- ένα πρόβλημα με τα μάτια σας που ονομάζεται «καταρράκτης»
- δερματικά προβλήματα
- οδοντικά προβλήματα

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο ή ρίγος
- η θερμοκρασία του σώματός σας να είναι πολύ χαμηλή («υποθερμία»)
- μια κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο που ονομάζεται «εγκεφαλική αγγειακή διαταραχή» (εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία)
- καρδιακά και κυκλοφοριακά προβλήματα (συμπεριλαμβάνουν αίσθημα παλμών, έμφραγμα, υπέρταση (υψηλή πίεση αίματος) και κίρσους)
- μεταβολές στα κύτταρα του αίματός σας («αναιμία»)
- υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα σας
- κατακράτηση υγρών και οίδημα («λεμφοίδημα»)
- υγρό στους πνεύμονές σας
- προβλήματα στο στομάχι, όπως "γαστρεντερίτιδα" ή "γαστρίτιδα"
- χολόλιθοι
- αδυναμία να ουρήσετε, κυστίτιδα (φλεγμονή ουροδόχου κύστης)
- ημικρανία
- πόνος στα νεύρα σας, κατεστραμμένη νευρική ρίζα
- κώφωση
- αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, στη γεύση ή στην αφή ή αλλαγές στην όσφρηση
- δυσκολία στην κατάποση
- στοματικά έλκη, πρησμένα χείλη ("χειλίτιδα"), στοματικές άφθες
- κνησμός ή μούδιασμα του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- πυελικός πόνος, εκκρίσεις, κνησμός ή πόνος στον κόλπο
- αύξηση του δέρματος που ονομάζεται «καλόηθες νεόπλασμα του δέρματος»
- απώλεια μνήμης
- προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους, συναισθηματική αστάθεια, ή εναλλαγές της διάθεσης
- δερματικό εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- απώλεια βάρους
- κύστη νεφρού (σάκος γεμισμένος με υγρό στο νεφρό).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon**



- Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο πτυσσόμενο κουτί και την ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ. (Ημερομηνία Λήξης). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του αντίστοιχου μήνα που αναφέρεται
- Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Iasibon

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ. Ένα φιαλίδιο με 6 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg ιβανδρονικό οξύ (ως νατριούχο μονοϋδρικό)
- Τα άλλα συστατικά είναι γλωριούχο νάτριο, ψυχρό οξικό οξύ, τριυδρικό οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Iasibon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Iasibon είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα.

Το Iasibon 6mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 , 5 και 10 φιαλίδια. (γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 9ml με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

#### Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

#### Παραγωγός

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti (Estonia)**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Malta**

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

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Alvogen Romania SRL  
Tel: +(40) 21 351 0286

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Aspire Pharma Ltd  
Tel: +44 1730 231148

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

**Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας**

**Δοσολογία: Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων σε Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού και Οστικές Μεταστάσεις**

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

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLcr $<$ 80	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq$ 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

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

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

**Δοσολογία:Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε Νεοπλασία**

Το Iasibon χορηγείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται από το γιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τους παρακάτω παράγοντες.

Πριν από τη θεραπεία με Iasibon, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς, με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού, διορθωμένα ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq$ 3 mmol/l ή  $\geq$ 12 mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $<$ 3 mmol/l ή  $<$ 12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία 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, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{Ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{Ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$$

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 ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (εκ νέου αύξηση 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.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για το σκοπό αυτό, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις - προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
- Θεραπεία υπερασβεσταιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία- προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή σε 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

### **Σημείωση:**

Για να αποφευχθούν ενδεχόμενες ασυμβατότητες, το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα περιέχοντα ασβέστιο.

Τα αραιωμένα διαλύματα προορίζονται για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Συνιστάται όπως το προϊόν, εφόσον έχει αραιωθεί, χρησιμοποιείται αμέσως (βλέπε σημείο 5 του παρόντος φύλλου οδηγιών «Πώς να φυλάσσεται το Iasibon»).

Το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω της ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των ιστών.

### **Συχνότητα χορήγησης**

Για τη θεραπεία της υπερασβεσταιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, το Iasibon πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται γενικά ως εφάπαξ έγχυση.

Για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Iasibon επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 3-4 εβδομάδων.

### **Διάρκεια της αγωγής**

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεσταιμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεσταιμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Iasibon πρέπει να χορηγείται κάθε 3-4 εβδομάδες. Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 96 εβδομάδες.

### **Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Iasibon 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 υπασβεστιαμία (πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού) πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

**Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή  
Iasibon 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιβανδρονικό οξύ**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon
3. Πώς να πάρετε το Iasibon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Iasibon και ποια είναι η χρήση του**

Το Iasibon περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Iasibon χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται οστική "μεταστάση").

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα).
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

Το Iasibon δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από το να γίνονται πιο αδύναμα.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iasibon**

**Μην πάρετε το Iasibon :**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6.
- εάν έχετε προβλήματα με το σωλήνα διατροφής σας (οισοφάγος) όπως στένωση ή δυσκολία στην κατάποση
- εάν δεν μπορείτε να σταθείτε ή να καθήσετε σε όρθια θέση για τουλάχιστον μία ώρα (60 λεπτά) τη φορά
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μην λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Iasibon.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Iasibon:

- εάν είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
  - εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα στην κατάποση ή στην πέψη
  - εάν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα σας ή οποιαδήποτε άλλης ανόργανης ουσίας
  - εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- Εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση ή γνωρίζετε ότι θα χρειαστείτε μερικές στο μέλλον, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε σε θεραπεία με Iasibon.

Ερεθισμός, φλεγμονή ή εξέκωλση του οισοφάγου/γαστρεντερικού σωλήνα συχνά με συμπτώματα σοβαρού πόνου στο στήθος, σοβαρός πόνος μετά την κατάποση φαγητού και/ή ποτού, σοβαρή ναυτία ή έμετος μπορεί να συμβούν, ειδικά εάν δεν πίνετε ένα γεμάτο ποτήρι νερό και/ή ξαπώνετε εντός μίας ώρας μετά τη λήψη Iasibon. Εάν αναπτύσσετε τέτοια συμπτώματα, σταματήστε τη λήψη Iasibon και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως (βλέπε παραγράφους 3 και 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Iasibon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Iasibon**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αυτό συμβαίνει επειδή το Iasibon μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που ορισμένα φάρμακα δρουν. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Iasibon.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- συμπληρώματα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρο ή αλουμίνιο
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται «ΜΣΑΦ» όπως η ιβουπροφαίνη ή η ναπροξένη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα ΜΣΑΦ και το Iasibon μπορούν και τα δύο να ερεθίσουν το στομάχι και το έντερό σας
- ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Iasibon μπορούν και τα δύο να μειώσουν το ποσοστό του ασβεστίου στο αίμα σας.

Η λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα του στομάχου όπως η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη, μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τις επιδράσεις του Iasibon

### **Το Iasibon με τροφές και ποτά:**

Μην παίρνετε το Iasibon με τροφή ή άλλα ποτά εκτός από νερό καθώς το Iasibon είναι λιγότερο αποτελεσματικό εάν ληφθεί με τροφή ή ποτό (βλέπε παράγραφο 3).

Πρέπει να παίρνετε το Iasibon τουλάχιστον 6 ώρες μετά την τελευταία κατανάλωση τροφής ή ποτού ή λήψης οποιουδήποτε φαρμάκου ή συμπληρώματος διατροφής (π.χ. προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο (γάλα), αλουμίνιο, μαγνήσιο και σίδηρο ) εκτός του νερού. Αφού λάβετε το δισκίο σας, περιμένετε τουλάχιστον 30 λεπτά. Τότε μπορείτε να καταναλώσετε τροφή και ποτό και να λάβετε τυχόν φάρμακα ή συμπληρώματα (βλ. παράγραφο 3).

### **Κύηση και θηλασμός:**

Μη λαμβάνετε Iasibon εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές διότι εκτιμάται ότι το Iasibon έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

### **Το Iasibon περιέχει λακτόζη**

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι δεν μπορεί να ανεχθείτε ή να αφομοιώσετε κάποια σάκχαρα (π.χ. εάν έχετε δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή έχετε προβλήματα με την απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **3. Πώς να πάρετε το Iasibon**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να παίρνετε το δισκίο σας τουλάχιστον 6 ώρες μετά την τελευταία κατανάλωση τροφής ή ποτού ή τη λήψη άλλου φαρμάκου ή συμπληρώματος εκτός από νερό. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με δυνητικά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό της βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε μέταλλα.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Iasibon. Αυτό γίνεται για να βεβαιωθεί ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα φαρμάκου.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Iasibon στη σωστή στιγμή και με τον σωστό τρόπο. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να σας προκαλέσει ερεθισμό, φλεγμονή ή έλκος στο σωλήνα διατροφής σας (οισοφάγος).

Μπορείτε να βοηθήσετε στο να σταματήσει να συμβαίνει αυτό, κάνοντας τα εξής:

- Πάρτε το δισκίο σας μόλις σηκωθείτε για την ημέρα πριν πάρετε για πρώτη φορά μέσα στη μέρα τροφή, υγρό, οποιοδήποτε φάρμακο ή συμπληρώματα.
- Πάρτε το δισκίο σας με ένα γεμάτο ποτήρι σκέτου νερού (περίπου 200 ml). Μην πάρετε το δισκίο σας με οποιοδήποτε άλλο υγρό εκτός από νερό.
- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην μασάτε, πιπιλίζετε, θρυμματίζετε ή αφήνετε το δισκίο να διαλυθεί στο στόμα σας
- Αφού πάρετε το δισκίο σας, περιμένετε για τουλάχιστον 30 λεπτά. Τότε μπορείτε να πάρετε για πρώτη φορά μέσα στη μέρα τροφή και υγρό οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν ή συμπλήρωμα
- Μείνετε σε όρθια θέση (είτε στέκεστε είτε κάθεστε) όταν παίρνετε το δισκίο σας για την επόμενη ώρα (60 λεπτά). Αλλιώς κάποια ποσότητα από το φάρμακο μπορεί να επιστρέψει πίσω στο σωλήνα διατροφής σας (οισοφάγος)

#### **Πόσο να πάρετε**

Η συνήθης δόση του Iasibon είναι ένα δισκίο κάθε μέρα. Εάν έχετε μέτρια νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε ένα δισκίο κάθε δεύτερη μέρα. Εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε ένα δισκίο κάθε εβδομάδα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Iasibon από την κανονική:**

Εάν πήρατε περισσότερα δισκία, μιλήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως. Πιείτε ένα γεμάτο ποτήρι γάλα προτού πάτε. Μην προσπαθήσετε να κάνετε εμετό. Μην ξαπλώσετε.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Iasibon:**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν παίρνετε ένα δισκίο κάθε μέρα, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε εντελώς. Στη συνέχεια, συνεχίστε ως συνήθως την επόμενη



ημέρα. Εάν παίρνετε ένα δισκίο κάθε δεύτερη ημέρα ή μία φορά την εβδομάδα, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για συμβουλή.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Iasibon**

Συνεχίστε να παίρνετε το Iasibon για όσο χρονικό διάστημα ο γιατρός σας σας λέει. Αυτό συμβαίνει επειδή το φάρμακο θα λειτουργήσει μόνο αν λαμβάνεται όλη την ώρα.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- αίσθημα αδιαθεσίας, καούρα και δυσφορία στην κατάποση (φλεγμονή του οισοφάγου/τροφικού σωλήνα σας)

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα):**

- έντονος πόνος στο στομάχι. Αυτό θα μπορούσε να είναι ένα σημάδι έλκους του πρώτου τμήματος του εντέρου (δωδεκαδάκτυλου) που αιμορραγεί, ή ότι το στομάχι σας έχει φλεγμονή (γαστρίτιδα).

**Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)**

- επίμονος πόνος στα μάτια και φλεγμονή
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα. Μπορεί να έχετε πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)**

- Πόνος ή έλκος στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να έχετε πρόωμη ένδειξη σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) στο οστό της γνάθου).
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση.
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις
- πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.

**Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)**

- προσβολή άσθματος

**Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- πόνος στην κοιλιά, δυσπεψία
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας
- αδυναμία

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα):**

- πόνος στο στήθος
- φαγούρα ή μυρμήγκιασμα του δέρματος (παραίσθησία)
- συμπτώματα γρίπης, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή πόνου
- ξηροστομία, παράξενη γεύση στο στόμα ή δυσκολία στην κατάποση

- αναιμία
- υψηλά επίπεδα ουρίας ή υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα σας

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Iasibon**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά
- Μην χρησιμοποιείτε το αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο πτυσσόμενο κουτί και την ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ.. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Φυλάσσετε την κυψέλη στο εξωτερικό κουτί
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Iasibon**

- Η δραστική ουσία είναι το ιβανδρονικό οξύ. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό)
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- πυρήνας δισκίου: ποβιδόνη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβόσιτου, διβεχενικός εστέρας της γλυκερίνης, οξείδιο πυριτίου κolloειδές άνυδρο.
- επικάλυψη δισκίου: διοξείδιο τιτανίου E171, λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 4000

#### **Εμφάνιση του Iasibon και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που παρέχονται σε συσκευασία κυψέλης από Πολυαμίδιο/Al/PVC – Αλουμίνιο. Είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες των 3, 6, 9, 28 και 84 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

#### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

#### **Παραγωγός**

Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6

15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

ΚΑΙ

Pharmathen International S.A  
ΒΙΟ. ΠΑ. Σαπών,  
Νομού Ροδόπης, Οικοδομικό τετράγωνο Νο 5,  
69300, Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Tlf: +46 8 51911600

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Norge**

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

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

PROXIMUM d.o.o.  
Tel: +385 1 30 111 28

**România**

Alvogen Romania SRL  
Tel: +(40) 21 351 0286

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Aspire Pharma Ltd  
Tel: +44 1730 231148

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>