

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon a 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de monohidrat sodic).

Un flacon a 6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de monohidrat sodic).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă. (concentrat steril)
Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acidul ibandronic este indicat la pacienții adulți pentru

- Prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori cu sau fără metastaze osoase

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienților tratați cu acid ibandronic trebuie să li se dea prospectul și cardul de avertizare pentru pacient.

Tratamentul cu acid ibandronic trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

Doze

Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenția evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos la interval de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval de cel puțin 15 minute.

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 ml/min. Medicii trebuie să consulte secțiunea *Pacienți cu insuficiență renală* (vezi pct. 4.2) de mai jos pentru recomandările privind dozele și modul de administrare la acest grup de pacienți.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Înainte de tratamentul cu acid ibandronic, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici, față de pacienții cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată în

funcție de albuminemie* ≥ 3 mmol/l sau ≥ 12 mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată în funcție de albuminemie * < 3 mmol/l sau < 12 mg/dl), doza eficace este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată în funcție de albuminemie este calculată după cum urmează:

$$\begin{array}{lcl} \text{Calcemia corectată} & = & \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albuminemie (g/l)}] + \\ \text{în funcție de albuminemie} & & 0,8 \\ \text{(mmol/l)} & & \end{array}$$

Sau

$$\begin{array}{lcl} \text{Calcemia corectată} & = & \text{calcemia (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albuminemie} \\ \text{în funcție de albuminemie} & & \text{(g/dl)}] \\ \text{(mg/dl)} & & \end{array}$$

Pentru a converti calcemia corectată în funcție de albuminemie din mmol/l la mg/dl, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (creșterea din nou a calcemiei corectate în funcție de albuminemie peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalcemie. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului. Acid ibandronic concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 ml/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 ml/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) trebuie respectate următoarele recomandări cu privire la doze (vezi pct. 5.2):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 ml în decurs de 15 minute
≥ 30 $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la interval de 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{cr} < 50$ ml/min.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acidului ibandronic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conținutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase – adăugat la 100 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Acid ibandronic concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

În acest scop, conținutul unui flacon trebuie adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu (sau la 500 ml soluție glucoză 5%) și administrat perfuzabil în decurs de peste două ore.

Este necesară prudență pentru ca Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipercalcemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de inițierea administrării de acid ibandronic pentru tratamentul metastazelor osoase, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace.

La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când Acid ibandronic Accord este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează acid ibandronic pentru indicații oncologice (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienții cu factori de risc concomitenți.

Următorii factori de risc trebuie să fie luați în considerare în evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta OM:

- Puterea medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai crescut pentru substanțele foarte puternice), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și dozele cumulative de terapie împotriva resorbției osoase)
- Cancer, afecțiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului
- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecțiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu extracții dentare

Toți pacienții trebuie să fie încurajați să mențină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, și să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu mobilitate dentară, durere sau umflare, ulcerări care nu se vindecă sau secreții pe durata tratamentului cu acid ibandronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă și să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea acidului ibandronic.

Planul de abordare terapeutică pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie să fie stabilit în strânsă colaborare între medicul curant și un stomatolog sau chirurg oro-maxilo-facial cu o bună cunoaștere a OM. Întreruperea temporară a tratamentului cu acid ibandronic trebuie să fie luată în considerare până când afecțiunea se remite și factorii de risc sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

Osteonecroza canalului auditiv extern a fost raportată în asociere cu bifosfonații, în principal în asociere cu terapia pe termen lung. Posibili factori de risc pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și a chimioterapiei și/sau factori de risc locali, cum sunt infecția sau trauma. Posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie să fie luată în considerare la pacienții tratați cu bifosfonați care prezintă simptome otice, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual. În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă (vezi pct. 4.8).

Fracturi atipice ale altor oase lungi

Fracturi atipice ale altor oase lungi, cum ar fi ulna și tibia, au fost, de asemenea, raportate la pacienții care primesc tratament pe termen lung. Ca și în cazul fracturilor femurale atipice, aceste fracturi apar după un traumatism minim sau fără traumatisme, iar unii pacienți prezintă dureri prodromale înainte

de a prezenta o fractură completă. În cazurile de fractură de ulnă, aceasta poate fi asociată cu încărcarea repetitivă la efort asociată cu utilizarea pe termen lung a ajutoarelor pentru mers (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu acid ibandronic, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu acid ibandronic, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magnezemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, având în vedere că nu sunt disponibile date clinice, nu se pot face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile efectuate la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. De aceea, acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretă în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la om. În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic

scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea, la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca acidul ibandronic să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Tratamentul hipercalemiei induse de tumori este asociat cel mai frecvent cu o creștere a temperaturii corpului. Scăderea concentrației plasmatice de calciu sub limita normală (hipocalcemie) este raportată mai puțin frecvent. De cele mai multe ori nu este necesar un tratament specific, simptomele diminuându-se după câteva ore/zile.

În cazul prevenției evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase, tratamentul este asociat cel mai frecvent cu astenie, urmată de creșterea temperaturii corpului și cefalee.

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalemiei induse de tumori: 311 de pacienți tratați cu acid ibandronic 2 mg sau 4 mg; Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 152 de pacienți tratați cu acid ibandronic 6 mg) și din experiența ulterioară punerii pe piață

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în urma administrării intravenoase a acidului ibandronic

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții	Cistită, vaginită, candidoză orală			
Tumori benigne, maligne și nespecificate			Neoplasm cutanat benign			
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, discrazii sanguine			

Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții de hipersensibilitate [†] , bronhospasm [†] , angioedem [†] , reacție anafilactică/șoc anafilactic ^{†**}	Agravare a astmului bronșic
Tulburări endocrine		Tulburări paratiroidiene				
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie**	Hipofosfatemie			
Tulburări psihice			Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoțională			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, disgeuzie (modificarea gustului)	Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie			
Tulburări oculare		Cataractă		Infecție oculară ^{†**}		
Tulburări acustice și vestibulare			Surditate			
Tulburări cardiace		Bloc de ramură	Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitații			
Tulburări respiratorii,		Faringită	Edem pulmonar, stridor			

toracice și mediastinale						
Tulburări gastrointestinale		Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastrointestinale, afecțiuni dentare	Gastroenterită, gastrită, ulcerații la nivelul cavității bucale, disfagie, cheilită			
Tulburări hepatobiliare			Colelitiază			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Afecțiuni cutanate, echimoze	Erupție cutanată tranzitorie, alopecie		Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Osteoartrită, mialgii, artralгии, tulburări articulare, dureri osoase		Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar†** Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă de clasă a bifosfonaților)†	Fracturi atipice ale oaselor lungi, altele decât femurul
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară, chist renal			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Durere pelvină			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră cu valori mari, afecțiune asemănătoare gripei**, edeme periferice, astenie, sete	Hipotermie			
Investigații diagnostice		Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală			

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Leziune, durere la nivelul locului de injectare			
--	--	--	---	--	--	--

** Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

Scăderea excreției renale de calciu poate fi însoțită de scăderea fosfatemiei, pentru care nu sunt necesare măsuri terapeutice. Concentrația plasmatică de calciu poate scădea până la valori caracteristice hipocalcemiei.

Afecțiune asemănătoare gripei

A apărut o afecțiune asemănătoare gripei care include febră, frisoane, dureri musculare și/sau osoase. În majoritatea cazurilor nu a fost necesar un tratament specific și simptomele s-au diminuat după câteva ore/zile.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de OM în asociere cu administrarea de acid ibandronic.

Fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului

Deși fiziopatologia este incertă, dovezile din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de fracturi femurale subtrohanteriene și diafizare atipice în cazul tratamentului cu bifosfonați pe termen lung pentru osteoporoza postmenopauză, în special după trei până la cinci ani de utilizare. Riscul absolut de fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale oaselor lungi (reacție adversă din clasa bisfosfonaților) rămâne foarte scăzut.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu acid ibandronic concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice efectuate cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă de gluconat de calciu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Mecanismul de acțiune

Acidul ibandronic aparține grupului de substanțe numite bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

In vivo, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, administrare de retinoizi sau extracte tumorale, inducere de tumori. De asemenea, inhibarea resorbției osoase endogene a fost documentată prin studii cinetice cu ^{45}Ca și prin eliberarea de tetraciclina radioactivă încorporată anterior în os.

La doze care erau considerabil mai mari decât dozele farmacologice eficiente, acidul ibandronic nu a avut niciun efect asupra mineralizării osoase.

Resorbția osoasă indusă de afecțiunea malignă se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

Studii clinice în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Studiile clinice asupra hipercalcemiei de cauză malignă au demonstrat că efectul inhibitor al acidului ibandronic asupra osteolizei induse de tumori și efectul specific al acidului ibandronic asupra hipercalcemiei induse de tumori se caracterizează prin scăderea calcemiei și excreție urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice efectuate la pacienții cu valoarea inițială a calcemiei corectate în funcție de albuminemie $\geq 3,0$ mmol/l, după rehidratarea adecvată, au fost obținute următoarele procente de răspuns, cu intervalele de încredere corespunzătoare.

Doza de acid ibandronic	% Pacienți cu răspuns	Interval de încredere 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Pentru acești pacienți și aceste doze, timpul median până la atingerea valorilor normale ale calcemiei a fost de 4 până la 7 zile. Timpul median până la recădere (revenirea la calcemia corectată în funcție de albuminemie de peste 3,0 mmol/l) a fost de 18 până la 26 zile.

Studii clinice în prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu acid ibandronic 6 mg administrat intravenos a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu

durata de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (158 paciente) sau acid ibandronic 6 mg (154 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

Criteriile principale de evaluare a eficacității

Criteriul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un criteriu complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi non-vertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru doza de acid ibandronic 6 mg administrată intravenos, față de placebo, în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcție de timp ($p=0,004$). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus prin administrarea dozei de acid ibandronic 6 mg și a existat o reducere cu 40% a riscului EOA față de placebo (risc relativ 0,6, $p=0,003$). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=158	Acid ibandronic 6 mg n=154	valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,48	1,19	$p=0,004$
Numărul de evenimente (per pacient)	3,64	2,65	$p=0,025$
Risc relativ de EOA	-	0,60	$p=0,003$

Criterii secundare de evaluare a eficacității

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru doza de acid ibandronic 6 mg administrată intravenos, comparativ cu placebo. Scorul reducerii durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțit de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacientele tratate cu acid ibandronic, deteriorarea calității vieții a fost semnificativ mai mică, comparativ cu placebo. O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate cu privire la criteriile secundare de evaluare a eficacității este realizată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezultate cu privire la criteriile secundare de evaluare a eficacității (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)

	Placebo n=158	Acid ibandronic 6 mg n=154	valoarea p
Dureri osoase*	0,21	-0,28	$p<0,001$
Utilizare de analgezice*	0,90	0,51	$p=0,083$
Calitatea vieții*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

*Modificarea medie de la valoarea inițială până la ultima evaluare.

La pacienții tratați cu acid ibandronic, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbției osoase (piridinolina și deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranța administrării de acid ibandronic sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră sau cu durata de 15 minute a fost comparată într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu cancer de sân metastazat. Nu a fost observată nicio diferență privind indicatorii funcției renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari și nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{cr} < 50$ ml/min

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea acidului ibandronic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cazul administrării în perfuzie cu durata de 2 ore a dozelor de acid ibandronic de 2, 4 și 6 mg, parametrii farmacocinetici sunt proporționali cu doza.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza regăsită în circulația sistemică. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente cauzate de îndepărtarea altor substanțe de la nivelul situsurilor de legare sunt puțin probabile.

Metabolizare

Nu există dovezi cu privire la metabolizarea acidului ibandronic la animale sau om.

Eliminare

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparentă determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este, în general, cuprins în intervalul 10 – 60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatice inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv 8 ore. La pacienții cu metastaze osoase, în cazul în care acidul ibandronic a fost administrat intravenos la interval de 4 săptămâni, timp de 48 săptămâni, nu s-a observat acumulare sistemică.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii cuprinse în intervalul 84-160 ml/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase în perioada post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție din cadrul eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzyme hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

Rasa

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar foarte puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

Pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). La subiecții cu insuficiență renală severă (valoarea medie estimată $Cl_{cr} = 21,2$ ml/min), $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ medie ajustată la doză a crescut cu 110%, comparativ cu valoarea observată la voluntarii sănătoși. În studiul clinic farmacologic WP18551, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 6 mg (perfuzie cu durata de 15 minute), $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ medie a crescut cu 14%, respectiv cu 86%, la subiecții cu insuficiență renală ușoară (valoarea medie estimată $Cl_{cr}=68,1$ ml/min) și insuficiență renală moderată (valoarea medie estimată $Cl_{cr}=41,2$ ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși (valoarea medie estimată $Cl_{cr}=120$ ml/min). C_{max} medie nu a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară și a crescut cu 12% la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 ml/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 ml/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatică libere.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca factor independent al parametrilor farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade cu vârsta, acesta este singurul factor care trebuie luat în considerare (vezi pct. insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

La pacienții cu vârsta sub 18 ani, nu există date privind utilizarea acidului ibandronic.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Ca în cazul altor bifosfonați, rinichiul a fost identificat ca organul țintă principal al toxicității sistemice.

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu au fost observate dovezi privind potențialul carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat activitate genotoxica a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

La șobolanii și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă al acidului ibandronic asupra fătului.

În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creștere a pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi sau mai mari. În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic a determinat scăderea numărului de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și a scăzut fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femele la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile cu privire la toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, reacțiile adverse la acidul ibandronic au fost cele așteptate la această clasă de medicamente (bifosfonați). Acestea includ scădere a numărului de locuri de implantare, interferență cu parturiția naturală (distocie), creștere a incidenței malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, acid ibandronic concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Acidul ibandronic concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în uz după diluarea cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau glucoză 5% a fost demonstrată pentru 36 de ore, la temperatura de 25 °C și la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al medicamentului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire, vezi pct.6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu capacitatea de 6 ml, din sticlă (tip I), cu dop din cauciuc tetrafluoretilen- etilenă și capsă din aluminiu, cu capac mov deschis. Este disponibil în cutii a câte 1 flacon a 2 ml concentrat.

Flacon cu capacitatea de 6 ml, din sticlă (tip I), cu dop din cauciuc tetrafluoretilen-etilenă și capsă din aluminiu, cu capac roz. Este disponibil în cutii a câte 1, 5 sau 10 flacoane a câte 6 ml concentrat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2012
Data ultimei actualizări: 18 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută a 3 ml soluție conține acid ibandronic 3 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Fiecare ml de soluție conține 1 mg de acid ibandronic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele în postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1). Reducerea riscului fracturilor vertebrale a fost demonstrată, eficacitatea asupra fracturilor de col femural nu a fost stabilită.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienților tratați cu acid ibandronic trebuie să li se dea prospectul și cardul de avertizare pentru pacient.

Doze

Doza recomandată de acid ibandronic este de 3 mg, administrată ca injecție intravenoasă, timp de 15-30 de secunde, la interval de 3 luni.

Pacientelor trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și vitamina D (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Dacă o doză este omisă, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil. Injecțiile trebuie programate apoi la interval de 3 luni de la data ultimei injecții.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării de acid ibandronic, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală

Acid ibandronic soluție injectabilă nu este recomandată pacientelor la care clearance-ul creatininei are valoarea peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei (măsurat sau estimat) este sub 30 ml/min, din cauza datelor clinice limitate disponibile din studiile care au inclus aceste paciente (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată la care clearance-ul creatininei este egal cu sau mai mic de 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei (măsurat sau estimat) este egal cu sau mai mare de 30 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Acidul ibandronic nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și nu a fost studiat la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă în decurs de 15-30 de secunde, la interval de trei luni.

Este necesară respectarea strictă a căii intravenoase (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1
- Hipocalcemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eșecuri ale administrării

Trebuie manifestată precauție pentru a nu administra acid ibandronic soluție injectabilă pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate deteriora țesutul.

Hipocalcemie

Acidul ibandronic, ca și alți bifosfonați administrați intravenos, poate determina scăderea tranzitorie a valorilor calciului seric.

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe terapia cu acid ibandronic soluție injectabilă. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficient înainte de începerea terapiei cu acid ibandronic soluție injectabilă.

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze suplimente adecvate cu calciu și vitamina D.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când acidul ibandronic este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Insuficiență renală

Pacienții cu boli concomitente, sau care utilizează medicamente care au potențial de reacții adverse asupra rinichiului trebuie controlate cu regularitate în timpul tratamentului, conform regulilor de bună practică medicală.

Datorită experienței clinice limitate, acid ibandronic soluție injectabilă nu este recomandată pacienților cu clearance-ul creatininei peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează acid ibandronic pentru indicații oncologice (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienții cu factori de risc concomitenți.

Următorii factori de risc trebuie să fie luați în considerare în evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta OM:

- Puterea medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai crescut pentru compuși foarte puternici), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și dozele cumulative de terapie împotriva resorbției osoase)
- Cancer, afecțiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului
- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecțiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu extracții dentare

Toți pacienții trebuie să fie încurajați să mențină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, și să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu mobilitate dentară, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau secreții pe durata tratamentului cu acid ibandronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă și să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea acidului ibandronic.

Planul de management pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie să fie stabilit în strânsă colaborare între medicul curant și un stomatolog sau chirurg oro-maxilo-facial cu o bună cunoaștere a OM. Întreruperea temporară a tratamentului cu acid ibandronic trebuie să fie luată în considerare până când afecțiunea se remite și factorii de risc sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

Osteonecroza canalului auditiv extern a fost raportată în asociere cu bifosfonații, în principal în asociere cu terapia pe termen lung. Posibilii factori de risc pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea steroizilor și a chimioterapiei și/sau factori de risc locali, cum sunt infecția sau trauma. Posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie să fie luată în considerare la pacienții tratați cu bifosfonați care prezintă simptome otice, inclusive infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub

trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă (vezi pct. 4.8).

Fracturi atipice ale altor oase lungi

Fracturi atipice ale altor oase lungi, cum ar fi ulna și tibia, au fost, de asemenea, raportate la pacienții care primesc tratament pe termen lung. Ca și în cazul fracturilor femurale atipice, aceste fracturi apar după un traumatism minim sau fără traumatisme, iar unii pacienți prezintă dureri prodromale înainte de a prezenta o fractură completă. În cazurile de fractură de ulnă, aceasta poate fi asociată cu încărcarea repetitivă la efort asociată cu utilizarea pe termen lung a ajutoarelor pentru mers (vezi pct. 4.8).

Excipient cu efect cunoscut

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzyme hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acidul ibandronic este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor aflate în perioada fertilă.

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut. Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. Studiile la șobolani femele care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte după administrare intravenoasă. Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca acidul ibandronic să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șoc anafilactic, fracturile atipice de femur, osteonecroza de maxilar, iritația gastro-intestinală și inflamația oculară (vezi paragraful “Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt artralgia și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome, asociate mai ales primei doze, sunt în general de scurtă durată, de intensitate ușoară sau moderată și se remit de obicei pe parcurs, în condiții de continuare a tratamentului, fără a necesita măsuri terapeutice. (vezi paragraful “Afecțiune asemănătoare gripei”).

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacțiilor adverse cunoscute. Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 de pacienți tratați în 4 studii clinice placebo controlate, majoritatea dintre pacienți provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

Într-un studiu pivot efectuat la femei cu osteoporoză în postmenopauză cu durata de doi ani (BM 16550), profilurile generale de siguranță ale administrării intravenoase a acidului ibandronic 3 mg la interval de 3 luni și ale administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi s-au demonstrat a fi similare. Proportia globală a pacienților la care a apărut o reacție adversă a fost de 26,0% și 28,6% pentru acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni după un an și, respectiv, doi ani. În majoritatea cazurilor acestea nu au determinat oprirea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni sau acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16550 și MF 4411 și în experiența ulterioară punerii pe piață.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbare a astmului bronșic	Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†	
Tulburări de metabolism și nutriție		hipocalcemie†			

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee				
Tulburări oculare			Inflamație oculară*†		
Tulburări vasculare		Flebită/tromboflebită			
Tulburări gastro-intestinale*	Gastrită, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață, constipație				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie		Angioedem, tumefiere facială/edem, urticarie	Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, durere de spate	Durere osoasă	Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar*† Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă de clasă a bifosfonaților) †	Fracturi atipice ale oaselor lungi, altele decât femurul
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiune asemănătoare gripei*, oboseală	Reacții la locul de injectare, astenie			

*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Afecțiune asemănătoare gripei

Afecțiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierderea poftei de mâncare și durere osoasă.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de OM pentru acidul ibandronic după punerea pe piață.

Fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului

Deși fiziopatologia este incertă, dovezile din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de fracturi femurale subtrohanteriene și diafizare atipice în cazul tratamentului cu bifosfonați pe termen lung pentru osteoporoza postmenopauză, în special după trei până la cinci ani de utilizare. Riscul

absolut de fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale oaselor lungi (reacție adversă din clasa bifosfonaților) rămâne foarte scăzut.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu acid ibandronic soluție injectabilă.

Pe baza informațiilor privind această clasă de compuși, supradozajul pe cale intravenoasă poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie și hipomagneziemie. Scăderile relevante clinic ale concentrațiilor serice de calciu, fosfor și magneziu trebuie corectate prin administrarea intravenoasă de gluconat de calciu, fosfat de potasiu sau de sodiu și, respectiv, sulfat de magneziu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați. Cod ATC: M05BA06.

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu potență mare, care aparține grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos și inhibă specific activitatea osteoclastelor, fără a afecta direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor.

La femeile aflate în postmenopauză, acidul ibandronic conduce la o creștere progresivă netă a masei de substanță osoasă și determină o incidență scăzută a fracturilor, prin reducerea ratei crescute a turnover-ului osos spre concentrațiile din premenopauză.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacodinamică a acidului ibandronic constă în inhibarea resorbției osoase. *In vivo*, acidul ibandronic previne distrugerea osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadelor, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La șobolanii tineri (creștere rapidă), resorbția osoasă endogenă este și ea inhibată, determinând o creștere normală a masei osoase comparativ cu animalele netratate.

Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor cu potență crescută al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere, nu s-a constatat o tulburare a mineralizării chiar la doze mai mari de 5000 de ori decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei.

Atât administrarea zilnică cât și intermitentă (cu perioade lungi de pauză) de lungă durată la șobolani, câini și maimuțe a fost asociată cu formarea unui os nou cu calitate normală și cu rezistență mecanică menținută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării zilnice cât și a celei intermitente cu interval de pauză de 9-10 săptămâni a acidului ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea împotriva fracturilor.

La modelele animale, acidul ibandronic a determinat modificări biochimice care indică inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase, inclusiv supresia markerilor biochimici urinari ai degradării colagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-lincate ale colagenului de tip I (NTX)).

Atât dozele de acid ibandronic administrate pe cale orală (cu un interval fără tratament de 9-10 săptămâni pe trimestru) cât și dozele administrate pe cale intravenoasă la femei în postmenopauză au produs modificări biochimice indicatoare ale inhibiției resorbției osoase dependente de doză.

Acid ibandronic soluție injectabilă administrată pe cale intravenoasă a scăzut concentrațiile plasmatice de C-telopeptidă a lanțului alfa a colagenului tip I (CTX) în decurs de 3-7 zile de la începerea tratamentului și a scăzut concentrațiile de osteocalcină în decurs de 3 luni.

După întreruperea tratamentului, există o revenire la valorile patologice anterioare tratamentului ale resorbției osoase crescute, asociate cu osteoporoza postmenopauză.

Analiza histologică a biopsiei osoase după doi și trei ani de tratament la femeile aflate în postmenopauză, tratate cu doze zilnice de 2,5 mg de acid ibandronic administrate pe cale orală și doze intermitente administrate pe cale intravenoasă de până la 1 mg la interval de 3 luni a demonstrat că osul are calitate normală și nu a indicat niciun defect de mineralizare. O scădere așteptată a turnover-ului osos, calitatea normală a osului și absența defectelor de mineralizare au fost, de asemenea, observate după doi ani de tratament cu acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă.

Eficacitate clinică

Factorii de risc independenți, de exemplu valoarea DMO scăzută, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos ridicat și greutatea corporală scăzută, trebuie luați în considerare pentru a identifica pacientele cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

Acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Într-un studiu randomizat, dublu orb, multicentric, de non-inferioritate (BM 16550) desfășurat pe durata a doi ani la femei în perioada postmenopauză cu osteoporoză (1386 femei cu vârsta cuprinsă între 55 – 80 ani) (DMO a coloanei vertebrale lombare cu scor T sub -2,5 DS inițial), acid ibandronic 3 mg injecție intravenoasă, administrată la interval de 3 luni s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace precum și acid ibandronic a 2,5 mg administrat zilnic pe cale orală în ceea ce privește creșterea DMO. Aceasta a fost demonstrată atât în analiza primară după un an cât și în analiza de confirmare a obiectivului primar după doi ani (Tabel 2).

Analiza primară a datelor din studiul BM16550 la un an și analiza de confirmare a obiectivului primar după doi ani a demonstrat non-inferioritatea regimului de dozare a injecției de 3 mg la interval de 3 luni comparativ cu regimul de dozare de 2,5 mg zilnic, administrat oral, în termenii creșterii medii a DMO a coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului (Tabel 2).

Tabelul 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului după un an (analiză primară) și doi ani de tratament (pentru întreaga populație inclusă în protocol) în studiul BM 16550

	Date obținute după un an în studiul BM 16550	Date obținute după doi ani în studiul BM 16550
--	--	--

Valori relative medii ale modificării față de valorile inițiale % [Î 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N=377)	Acid ibandronic 3 mg injecție la interval de 3 luni (N=365)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N=334)	Acid ibandronic 3 mg injecție la interval de 3 luni (N=334)
DMO coloană vertebrală lombară L2-L4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
DMO a întregului șold	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
DMO col femural	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
DMO trohanter	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

În plus, administrarea de acid ibandronic 3 mg injecție la interval de 3 luni s-a dovedit a fi superioară administrării de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi pe cale orală în ceea ce privește creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an, $p < 0,001$ și la doi ani, $p < 0,001$.

În cazul DMO a coloanei vertebrale lombare, după un an de tratament, 92,1% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg injecție la interval de 3 luni au prezentat o creștere a DMO mai mare decât sau egală cu a valorii inițiale (paciente cu răspuns terapeutic evidențiat prin creșterea DMO), comparativ cu 84,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg zilnic ca terapie orală. După 2 ani de tratament, 92,8% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg injecție și 84,7% din pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg zilnic ca terapie orală au avut DMO a coloanei vertebrale lombare crescută sau menținută ($p=0,001$).

În cazul DMO a întregului șold, 82,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg injecție la interval de 3 luni au răspuns terapeutic după un an, comparativ cu 75,1 dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg zilnic pe cale orală ($p=0,02$). După doi ani de tratament, 85,6% dintre pacientele cărora li s-au administrat injecții 3 mg și 77,0% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg ca terapie orală au prezentat DMO a întregului șold crescută sau menținută. ($p=0,004$).

Proporția pacienților la care după un an atât DMO a coloanei vertebrale lombare cât și cea a întregului șold a crescut sau s-a menținut a fost de 76,2% în brațul cu 3 mg injecție la interval de 3 luni și de 67,2% în brațul cu tratament oral de 2,5 mg zilnic ($p=0,007$). După doi ani, 80,1% și 68,8% dintre pacienți au corespuns acestui criteriu în brațul cu 3 mg injecție la interval de 3 luni și în brațul cu 2,5 mg zilnic ($p=0,001$).

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări. După 12 luni, modificarea relativă mediană față de valoarea inițială a fost de -58,6% în cazul administrării injecției intravenoase 3 mg la interval de 3 luni și -62,6% în cazul administrării acid ibandronic 2,5 mg zilnic pe cale orală. În plus, 64,8% dintre pacientele cărora li s-a administrat 3 mg soluție injectabilă au fost identificate ca au răspuns la tratament (definit ca o scădere $\geq 50\%$ de la valoarea inițială), comparativ cu 64,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat 2,5 mg zilnic pe cale orală. Reducerea CTX plasmatică s-a menținut peste 2 ani, cu mai mult de jumătate dintre pacienți identificate ca respondente în ambele grupe de tratament.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16550, este de așteptat ca administrarea acid ibandronic 3 mg injecție intravenoasă administrată la interval de 3 luni să fie cel puțin la fel de eficace în prevenirea fracturilor ca și administrarea de acid ibandronic 2,5 mg zilnic pe cale orală.

Acid ibandronic 2,5 mg comprimate o dată pe zi

În studiul clinic inițial referitor la efectul asupra fracturilor, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat timp de 3 ani (MF 4411), s-a demonstrat o scădere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale evidențiate clinic, morfometric și radiografic (tabel 3). În acest studiu, acidul ibandronic s-a evaluat în cazul administrării în doze orale a 2,5 mg o dată pe zi și a 20 mg administrate intermitent, ca tratament experimental. Acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de consumul primului aliment sau primei băuturi din ziua respectivă (perioada de post alimentar după administrare). Studiul a înrolat femei cu vârsta cuprinsă între 55 până la 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada postmenopauză, care au avut DMO la nivelul coloanei lombare între -2 și -5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puțin o vertebră (L1-L4) și care au avut una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au primit zilnic câte 500 mg calciu și câte 400 UI vitamină D. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a determinat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale. Acest regim terapeutic a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiografic cu 62% ($p=0,0001$) pe durata celor trei ani ai studiului. A fost observată o reducere a riscului relativ cu 61% ($p=0,0006$) după 2 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic după 1 an de tratament ($p=0,056$). Efectul antifraktură s-a menținut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului.

Incidența fracturilor vertebrale evidente clinic a fost redusă, de asemenea, semnificativ, cu 49% ($p=0,011$) după 3 ani. Efectul puternic asupra incidenței fracturilor vertebrale a fost evidențiat în plus prin reducerea semnificativă statistic a scăderii în înălțime comparativ cu placebo ($p<0,0001$).

Tabelul 3: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (%; ÎI 95%)

	Placebo (N=974)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=977)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		62% (40,9, 75,1)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		49% (14,03, 69,49)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

Efectul tratamentului cu acid ibandronic a fost studiat ulterior într-o analiză a subpopulațiilor de paciente care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5 (tabelul 4). Riscul de fracturi vertebrale a fost mult redus comparativ cu populația generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (%; ÎI 95%), la pacientele care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5

	Placebo (N=587)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=575)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		59% (34,5, 74,3)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		50% (9,49, 71,91)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

În populația generală de pacienți din studiul MF 1411, nu s-a observat reducerea riscului fracturilor nevertebrale, totuși administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficientă în subpopulația cu risc crescut (DMO col femural, scor T < -3.0), la care s-a observat o reducere a riscului de fractură de 69%.

Tratamentul zilnic oral cu acid ibandronic 2,5 mg a determinat creșterea progresivă a DMO la niveluri vertebrale și nevertebrale ale scheletului.

Creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% și de 6,5%, comparativ cu placebo și, respectiv cu valoarea inițială. Comparativ cu valoarea inițială, creșterea la nivelul șoldului a fost de 2,8% la nivelul colului femural, de 3,4% la nivelul întregului șold și de 5,5% la nivelul trohanterului.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos (cum ar fi CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la nivelurile din premenopauză și reducerea maximă obținută într-o perioadă de 3-6 luni prin administrarea de acid ibandronic 2,5 mg zilnic.

O reducere semnificativă clinic de 50% a markerilor biochimici ai resorbției osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Nu există date disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea acidului ibandronic la copii și adolescenți, deoarece nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectele farmacologice principale ale acidului ibandronic la nivel osos nu sunt legate direct de concentrațiile plasmatice existente, așa cum s-a demonstrat în diferite studii efectuate la animale și la om.

Concentrațiile plasmatice de acid ibandronic cresc într-o manieră proporțională cu doza după administrarea intravenoasă a 0,5 mg până la 6 mg.

Absorbție

Nu este cazul.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid la nivel osos sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi 40-50% din doza aflată în circulație. La om, la concentrații terapeutice, legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*) și, ca urmare, interacțiunile cu alte medicamente datorate deplasării de pe proteinele plasmatică au un potențial mic.

Metabolizare

Nu există nicio dovadă că acidul ibandronic este metabolizat la animale sau la om.

Eliminare

Fracția absorbită de acid ibandronic este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50% la femei în postmenopauză), iar restul este eliminată nemodificată pe cale renală.

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparenti determinați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent este, în general, cuprins între 10-72 ore. Deoarece valorile calculate depind în mare măsură de durata studiului, doza utilizată și sensibilitatea metodei de dozare, este posibil ca valoarea reală a timpului de înjumătățire plasmatică terminal să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul celorlalți bifosfonați. Concentrațiile plasmatică inițiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentrațiilor maxime în decurs de 3 și 8 ore după administrare intravenoasă și, respectiv, orală.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii cuprinse în intervalul 84-160 ml/min. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase aflate în postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

Mecanismul secreției renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active (vezi pct. 4.5). În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

Farmacocinetica acidului ibandronic este similară la bărbați și la femei.

Rasă

Nu există dovezi ale niciunei diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există puține date disponibile privind pacienții de origine africană.

Paciente cu insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la paciențele cu diferite grade de insuficiență renală este dependent în mod linear cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}).

Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (Cl_{cr} egal cu sau mai mare de 30 ml/min).

Paciențele cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} mai mic de 30 ml/min) cărora li s-a administrat zilnic o doză orală de 10 mg acid ibandronic timp de 21 de zile au prezentat concentrații plasmatică de 2-3 ori mai mari decât paciențele cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost

de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a 0,5 mg acid ibandronic, clearance-ul total, renal și non-renal a scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la paciențele cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Datorită experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la paciențele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic la paciențele aflate în stadii terminale ale bolii renale s-au evaluat doar la un număr mic de pacienți tratați prin hemodializă și, de aceea, proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic la paciențele care nu sunt tratate prin hemodializă nu se cunosc. Datorită datelor disponibile limitate, acidul ibandronic nu trebuie utilizat la toate paciențele cu boală renală în stadii terminale.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date farmacocinetice pentru acidul ibandronic la paciențele cu insuficiență hepatică. Ficatul nu are rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat dar este eliminat prin excreție renală și prin preluarea de către os. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la paciențele cu insuficiență hepatică.

Vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al unuia dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade odată cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi pct. "Insuficiență renală").

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

Nu există date privind utilizarea acidului ibandronic la pacienți sub vârsta de 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele toxice, de exemplu semne de leziuni renale, s-au observat la câine numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt care indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu s-a observat un potențial carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat nicio dovadă a activității genetice a acidului ibandronic.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere:

Nu au fost efectuate studii specifice pentru regimul de dozare de 3 luni. În studiile cu regimul de dozare i.v. zilnic nu a existat nicio dovadă a efectului toxic direct asupra fătului sau a efectului teratogen al acidului ibandronic la șobolani și iepuri. Greutatea corporală a scăzut la generația F₁ la șobolani. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femei la doze de 1,2 mg/kg și zi. Alte reacții adverse ale acidului ibandronic în studiile de toxicitate reproductivă la șobolan au fost cele observate la clasa bifosfonaților. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare, interferența cu parturiția naturală (distocie) și creșterea frecvenței de apariție a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial

Acetat de sodiu trihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acid ibandronic Accord soluție injectabilă nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu sau alte medicamente administrate intravenos.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă incoloră, cu piston de culoare gri și capătul pistonului din interiorul seringii din cauciuc, ce conține 3 ml soluție injectabilă.

Cutii cu 1 seringă preumplută și 1 ac pentru injectare sau 4 seringi preumplute și 4 ace pentru injectare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Dacă medicamentul este administrat printr-o linie de perfuzie intravenoasă existentă, perfuzia trebuie restricționată fie la soluție izotonică salină, fie la soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Aceasta se aplică, de asemenea, la soluțiile utilizate pentru spălarea fluturelui sau a altor dispozitive.

Orice soluție injectabilă, seringă și ac pentru injectare neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

Următoarele puncte ar trebui să fie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringilor și a altor obiecte ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie niciodată reutilizate.
- Puneți toate acele și seringile folosite într-un container pentru obiecte ascuțite (containere speciale rezistente la înțepare).
- A nu lăsa containerul pentru obiecte ascuțite la îndemâna copiilor.
- Trebuie evitată aruncarea containerului pentru obiecte ascuțite în recipiente pentru deșeuri menajere.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale sau cum sunteți îndrumat de către profesionistul din domeniul sănătății.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări : 19 noiembrie 2012
Data ultimei actualizări: 18 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Acid ibandronic Accord 2 mg și 6 mg concentrate pentru soluție perfuzabilă (pentru indicații oncologice):

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție în seringă preumplută (pentru indicații în osteoporoză):

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se va asigura că este implementat cardul de reamintire pentru pacient cu privire la osteonecroza de maxilar.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon (2 mg/2 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se vedea prospectul pentru perioada de valabilitate după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/798/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare pentru neincluderea Braille acceptată

17. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

<Cod de bare 2D conținând numărul unic de identificare inclus.>

18. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat steril
acid ibandronic
Administrare I.V.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI
--

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

2 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon (6 mg/6 ml)
5 flacoane (6 mg/6 ml)
10 flacoane (6 mg/6 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se vedea prospectul pentru perioada de valabilitate după diluare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Justificare pentru neincluderea Braille acceptată]

17. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

<Cod de bare 2D conținând numărul unic de identificare inclus.>

18. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ibandronic Acid Accord 6 mg concentrat steril

acid ibandronic
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6mg/6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

O seringă preumplută a 3 ml soluție injectabilă conține acid ibandronic 3 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută + 1 ac pentru injectare
4 seringi preumplute + 4 ace pentru injectare

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Numai pentru administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/798/005 1 seringă preumplută
EU/1/12/798/006 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

<Cod de bare 2D conținând numărul unic de identificare inclus.>

18. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – DATE CE POT FI CITITE DE OAMENI

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI SERINGĂ PREUMPLUTĂ
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă
Acid ibandronic
I.V.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acid ibandronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Acid ibandronic Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Acid ibandronic Accord
3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Acid ibandronic Accord și pentru ce se utilizează

Acid ibandronic Accord conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Acid ibandronic Accord este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite metastaze osoase).

- Ajută la prevenirea ruperii oaselor (fracturi).
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie.

De asemenea, Acid ibandronic Accord poate fi prescris dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori.

Acid ibandronic Accord acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică faptul ca oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Acid ibandronic Accord

Nu vi se va administra Acid ibandronic Accord:

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau ați avut în trecut concentrații mici ale calciului în sânge.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Acid ibandronic Accord.

Atenționări și precauții

O reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea țesutului osos din maxilar) a fost raportată foarte rar după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru afecțiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea și după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariției OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauții pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracție dentară planificată
- nu primiți îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic
- sunteți fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)
- ați fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu acid ibandronic.

Pe durata tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv să vă spălați cu regularitate pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtați proteză dentară, trebuie să vă asigurați că proteza se potrivește bine. Dacă urmați tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracție dentară), informați-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic și spuneți-i stomatologului că urmați tratament cu acid ibandronic.

Contactați imediat medicul și stomatologul dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu dinți care se mișcă, durere sau umflare, ulcerații care nu se vindecă sau scurgeri, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Fracturi atipice ale oaselor lungi, cum ar fi la nivelul osului antebrăului (ulna) și al tibiei (tibia), au fost, de asemenea, raportate la pacienții care primesc tratament pe termen lung cu Ibandronat. Aceste fracturi apar după un traumatism minim sau fără traumatisme, iar unii pacienți acuză dureri în zona fracturii înainte de a prezenta o fractură finalizată.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Acid ibandronic Accord:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat.
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau ale oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacție alergică.

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți la respirație, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a conștienței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Acid ibandronic Accord nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Acid ibandronic Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Acid ibandronic Accord poate influența acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența acțiunea Acid ibandronic Accord.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se administrează injectabil un tip de antibiotic numit aminoglicozidă, cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Acid ibandronic Accord pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Acid ibandronic Accord dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje, deoarece este de așteptat ca Acid ibandronic Accord să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord

Administrarea medicamentului

- Acid ibandronic Accord este administrat în mod normal de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății specializat în tratamentul cancerului.
- Medicamentul se administrează în perfuzie într-o venă.

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Acid ibandronic Accord pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

Cât vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide cât Acid ibandronic Accord vi se va administra, în funcție de boala dumneavoastră.

Dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase, doza recomandată este de 6 mg la interval de 3-4 săptămâni, administrată în perfuzie într-o venă, în decurs de cel puțin 15 minute.

Dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori, atunci doza recomandată este de 2 mg sau 4 mg, administrată într-o singură priză, în funcție de severitatea bolii dumneavoastră. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie într-o venă, în decurs de două ore. Poate fi luată în considerare repetarea dozei în cazul unui răspuns insuficient sau dacă boala dumneavoastră reapare. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza sau durata perfuziei intravenoase dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți)

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți)

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri la nivelul urechii, scurgeri din ureche și/sau infecție la nivelul urechii. Acestea pot fi semne ale distrugerii țesutului osos al urechii.
- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți la respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2).
- reacții adverse severe la nivelul pielii

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri la nivelul oaselor, mușchilor și articulațiilor. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- creștere a temperaturii corpului
- durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, greață, vărsături sau diaree (scaune moi)
- concentrații mici de calciu sau fosfat în sânge
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge, cum sunt modificări ale valorilor gamma-GT sau creatininei
- o tulburare a bătăilor inimii numită bloc de ramură
- dureri osoase sau musculare
- durere de cap, vă simțiți amețit sau slăbit
- senzație de sete, durere în gât, modificări ale gustului
- umflare a gambelor și picioarelor
- dureri ale articulațiilor, artrită, sau alte probleme ale articulațiilor
- afecțiuni ale glandei paratiroide
- vânăătăi
- infecții
- o afecțiune a ochilor numită cataractă
- afecțiuni ale pielii
- afecțiuni dentare.

Mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane):

- tremurături sau frisoane
- scădere prea mare a temperaturii corpului (hipotermie)
- o afecțiune a vaselor de sânge din creier numită tulburare cerebrovasculară (accident vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)
- tulburări circulatorii și ale inimii (incluzând palpitații, infarct miocardic, tensiune arterială mare (hipertensiune arterială) și varice)
- modificări ale numărului celulelor din sânge (anemie)
- o concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge
- acumulare de lichid și umflare (limfedem)
- lichid în plămâni
- afecțiuni ale stomacului cum sunt gastroenterită sau gastrită
- calculi biliari (pietre la nivelul veziculei biliare)
- imposibilitate de a urina, cistită (inflamarea vezicii urinare)

- migrenă
- durere la nivelul nervilor, leziuni ale rădăcinii nervilor
- surditate
- creștere a sensibilității la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului
- dificultăți la înghițire
- ulcerații la nivelul gurii, inflamație a buzelor (cheilită), candidoză la nivelul gurii
- mâncărimi sau senzație de furnicături în jurul gurii
- durere pelvină, secreție, mâncărimi sau durere vaginală
- o formațiune la nivelul pielii numită tumoră benignă a pielii
- pierderi de memorie
- tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoțională sau dispoziție schimbătoare
- erupție trecătoare pe piele
- cădere a părului
- leziune sau durere la nivelul locului de injectare
- pierdere în greutate
- chist la nivelul rinichilor (pungă cu lichid la nivelul rinichilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în uz după diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9 % sau glucoză 5 % a fost demonstrată pentru 36 de ore, la temperatura de 25 °C și la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al medicamentului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid ibandronic Accord

- **Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**
Un flacon cu 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat 2,25 mg).
- **Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**
Un flacon cu 6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat 6,75 mg).

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Acid ibandronic Accord și conținutul ambalajului

Acid ibandronic Accord este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril), o soluție incoloră, limpede.

Este disponibil în flacoane din sticlă (tip I), cu dop din cauciuc, garnituri de aluminiu și capsă detașabilă.

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține 2 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține 6 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este disponibil în cutii care conțin 1, 5 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Olanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze: prevenirea evenimentelor osoase la pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenirea evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos la interval de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil, în decurs de cel puțin 15 minute.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} \geq 50$ și < 80 ml/min). La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase tratați pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și < 50 ml/min) sau insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) trebuie respectate următoarele recomandări cu privire la doze:

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză	Volumul perfuziei ¹ și timpul de perfuzare ²
≥ 50 $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 ml în decurs de 15 minute
≥ 30 $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră
< 30	2 mg (2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră

¹ Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

² Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu $Cl_{cr} < 50$ ml/min.

Doze: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Acid ibandronic Accord se administrează, în general, în spital. Doza este stabilită de medic, având în vedere următorii factori.

Înainte de inițierea tratamentului cu Acid ibandronic Accord, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici față de pacienții cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată în funcție de albuminemie* ≥ 3 mmol/l sau ≥ 12 mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată în funcție de albuminemie* < 3 mmol/l sau < 12 mg/dl), doza eficientă este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

*Rețineți, calcemia corectată în funcție de albuminemie este calculată după cum urmează:

$$\begin{array}{lcl} \text{Calcemia corectată} & = & \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albuminemie (g/l)}] + \\ \text{în funcție de albuminemie} & & 0,8 \\ \text{(mmol/l)} & & \end{array}$$

Sau

$$\begin{array}{lcl} \text{Calcemia corectată} & = & \text{calcemia (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albuminemie} \\ \text{în funcție de albuminemie} & & \text{(g/dl)}] \\ \text{(mg/dl)} & & \end{array}$$

Pentru a transforma calcemia corectată în funcție de albuminemie din mmol/l la mg/dl, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (creșterea din nou a calcemiei serice

corectate în funcție de albuminemia serică la valori peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile pentru dozele de 2 mg și 4 mg. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 de zile.

Modul și calea de administrare

Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

În acest scop, conținutul unui flacon trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer mamar și metastaze osoase – adăugat la 100 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în cel puțin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secțiunea anterioară care prezintă dozele pentru pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil timp de 2 ore.

Notă:

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Soluția diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Se recomandă ca după diluare, medicamentul să fie utilizat imediat (vezi punctul 5 al acestui prospect „Cum se păstrează Acid ibandronic Accord”).

Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

Frecvența administrării

Pentru tratamentul hipercalcemiei induse de tumori, Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează, în general, într-o singură perfuzie.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, pentru prevenirea evenimentelor osoase, perfuzia cu Acid ibandronic Accord se repetă la interval de 3-4 săptămâni.

Durata tratamentului

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalcemiei. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, perfuzia cu Acid ibandronic Accord trebuie administrată la interval de 3-4 săptămâni. În studiile clinice, tratamentul a fost continuat până la 96 săptămâni.

Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență privind intoxicația acută cu Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcția renală și funcția hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice efectuate cu doze mari.

Hipocalcemia relevantă clinic (concentrații plasmatice foarte mici ale calciului) trebuie corectată prin administrarea intravenoasă de gluconat de calciu.

Prospect: Informații pentru pacient

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută acid ibandronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Acid ibandronic Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Acid ibandronic Accord
3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Acid ibandronic Accord și pentru ce se utilizează

Acid ibandronic Accord aparține grupului de medicamente denumite **bifosfonați**. Conține substanța activă acid ibandronic.

Acid ibandronic Accord poate inhiba pierderea osoasă prin oprirea pierderii în mai mare măsură a osului și creșterea masei osoase la majoritatea femeilor care iau acest medicament, chiar dacă nu pot vedea sau simți diferența. Acid ibandronic Accord poate ajuta la scăderea posibilității de rupere a oaselor (fracturi). A fost demonstrată o reducere a riscului de fractură vertebrală, nu și a riscului de fractură de col femural.

Acid ibandronic Accord vă este prescris pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză, pentru că aveți un risc crescut de fracturi. Osteoporoza se manifestă prin subțierea și slăbirea oaselor, care este mai frecventă la femei după menopauză. La menopauză, ovarele nu mai produc hormonul feminin, estrogenul, care ajută la păstrarea scheletului femeilor în stare de sănătate. Cu cât femeile ajung mai devreme la menopauză, cu atât riscul de fracturi osteoporotice este mai mare.

Alți factori care pot crește riscul de fractură includ:

- alimentația cu cantități insuficiente de calciu și vitamina D
- fumatul sau consumul de alcool etilic în cantități mari
- lipsa de mișcare sau a exercițiului fizic
- antecedentele de osteoporoză în familie

Un stil de viață sănătos vă va ajuta, de asemenea, să obțineți beneficiul maxim de la tratamentul dumneavoastră. Acesta include:

- o alimentație echilibrată bogată în calciu și în vitamină D
- mersul pe jos sau exercițiul fizic
- lipsa fumatului și a consumului de alcool etilic în cantități mari

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Acid ibandronic Accord

Nu vi se va administra Acid ibandronic Accord

- **dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.** Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.
- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Un efect secundar numit osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea țesutului osos din maxilar) a fost raportat foarte rar după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru afecțiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea și după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariției OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauții pe care trebuie să le luați.

Fracturi atipice ale oaselor lungi, cum ar fi la nivelul osului antebrăului (ulna) și al tibiei (tibia), au fost, de asemenea, raportate la pacienții care primesc tratament pe termen lung cu Ibandronat. Aceste fracturi apar după un traumatism minim sau fără traumatisme, iar unii pacienți acuză dureri în zona fracturii înainte de a prezenta o fractură finalizată.

Înainte de a vi se administra tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracție dentară planificată
- nu primiți îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic
- sunteți fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)
- ați fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu acid ibandronic.

Pe durata tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv să vă spălați cu regularitate pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtați proteză dentară, trebuie să vă asigurați că proteza se potrivește bine. Dacă urmați tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracție dentară), informați-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic și spuneți-i stomatologului că urmați tratament cu acid ibandronic.

Contactați imediat medicul și stomatologul dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, de exemplu dinți care se mișcă, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau scurgeri, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Unele paciente trebuie să aibă grijă deosebită în timp ce iau Acid ibandronic Accord. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Acid ibandronic Accord:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii, insuficiență renală sau ați avut nevoie de dializă, sau dacă aveți orice altă boală care vă poate afecta rinichii
- dacă aveți orice tulburări ale metabolismului mineral (cum ar fi deficiența de vitamină D).
- trebuie să luați calciu și suplimente cu vitamina D în timpul tratamentului cu Acid ibandronic Accord. Dacă nu puteți să faceți acest lucru, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră.
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide.

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacție alergică. Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți de respirație, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere

a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Acid ibandronic Accord nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Acid ibandronic Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați, ați luat sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Acid ibandronic Accord este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor care încă ar putea avea un copil.

Nu luați Acid ibandronic Accord dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Acid ibandronic Accord să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Acid ibandronic Accord conține sodiu

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză (3 ml), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord

Doza recomandată de Acid ibandronic Accord pentru injecție intravenoasă este de 3 mg (1 seringă preumplută) o dată la interval de 3 luni.

Injecția trebuie administrată în venă, de către un medic sau personal medical calificat/instruit. Nu vă administrați singur injecția.

Soluția injectabilă trebuie administrată numai în venă și nicăieri în altă parte a corpului.

Continuarea tratamentului cu Acid ibandronic Accord

Pentru obținerea unui maxim de beneficiu de la tratament, este important să continuați injecțiile la interval de 3 luni, atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră. Acid ibandronic Accord poate trata osteoporoza, doar atât timp cât utilizați tratamentul, chiar dacă nu veți vedea sau simți o diferență. După 5 ani de tratament cu Acid ibandronic Accord, vă rugăm să vă consultați medicul referitor la continuarea tratamentului cu Acid ibandronic Accord.

De asemenea trebuie să luați calciu și suplimente cu vitamina D, așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Acid ibandronic Accord decât trebuie

Puteți avea concentrații reduse de calciu, fosfor sau magneziu în sânge. Medicul dumneavoastră poate să înceapă să corecteze aceste modificări și poate să vă administreze o injecție care conține aceste minerale.

Dacă uitați să utilizați Acid ibandronic Accord

Trebuie să vă programați la medicul dumneavoastră pentru a face următoarea injecție cât mai curând posibil. După aceasta, reveniți la injecțiile la interval de 3 luni de la data celei mai recente injecții.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți):

- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație.
- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor (dacă se prelungește)
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- Discutați cu medical dumneavoastră dacă aveți dureri la nivelul urechii, scurgeri din ureche și/sau infecție la nivelul urechii. Acestea pot fi semne ale distrugerii țesutului osos al urechii.
- reacție alergică gravă care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2).
- reacții adverse severe la nivelul pielii

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- durere de cap
- durere de stomac (cum ar fi gastrita) sau durere abdominală, indigestie, greață, diaree (scaune moi) sau constipație
- dureri musculare, articulare sau durere de spate
- senzație de oboseală și extenuare
- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri osoase, musculare și articulare. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- inflamația unei vene
- durere sau leziune la locul injectării
- durere osoasă
- senzație de slăbiciune
- crize de astm bronșic
- simptome ale nivelului scăzut de calciu din sânge (hipocalcemie), inclusiv crampe musculare sau spasme și/sau senzație de furnicături la nivelul degetelor sau în jurul gurii.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți):

- urticarie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Persoana care vă administrează injecția trebuie să arunce orice soluție neutilizată și să pună seringă utilizată și acul pentru injectare într-un container pentru eliminare.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid ibandronic Accord

- . O seringă preumplută conține acid ibandronic 3 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat) în 3 ml soluție.
Fiecare ml de soluție conține 1 mg de acid ibandronic.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Acid ibandronic Accord și conținutul ambalajului

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este o soluție limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplută conține 3 ml soluție injectabilă. Acid ibandronic Accord este disponibil în cutii cu 1 seringă preumplută și 1 ac pentru injectare sau 4 seringi preumplute și 4 ace pentru injectare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în {data}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru mai multe informații, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului.

Administrarea Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută:

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută trebuie injectată intravenos, în timp de 15-30 secunde.

Soluția este iritantă și, de aceea, respectarea strictă a căii de administrare intravenoasă este importantă. Dacă injectați inadecvat în țesutul din jurul venei, pacienții pot avea iritație locală, durere și inflamație la locul de injectare.

Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută **nu trebuie** amestecată cu soluții care conțin calciu (cum sunt soluția Ringer-Lactat, heparina calcică) sau alte medicamente administrate intravenos. Dacă Acid ibandronic Accord este administrat printr-o linie de perfuzie intravenoasă existentă, infuzatul intravenos trebuie restricționat fie la soluție izotonică salină, fie la soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Doza omisă:

Dacă o doză este uitată, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil. Apoi, injecțiile trebuie să fie planificate la interval de 3 luni de la data ultimei injecții.

Supradozaj:

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu Acid ibandronic Accord.

Pe baza informațiilor privind această clasă de compuși, supradozajul pe cale intravenoasă poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie și hipomagneziemie, care pot produce parestezie. În cazurile severe, poate fi necesară perfuzia intravenoasă cu doze adecvate de gluconat de calciu, fosfat de potasiu sau de sodiu și sulfat de magneziu.

Recomandare generală:

Ca și alți bifosfonați administrați intravenos, Acid ibandronic Accord 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută poate determina scăderea tranzitorie a valorilor calciului seric.

Hipocalcemia și alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie evaluate și tratate eficace înaintea începerii terapiei cu Acid ibandronic Accord soluție injectabilă. La toate pacientele, este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. Tuturor pacientelor trebuie să li se administreze suplimentar calciu și vitamina D.

Pacientele cu boli concomitente, sau care utilizează medicamente care au potențial de reacții adverse la nivelul rinichiului trebuie controlate cu regularitate în timpul tratamentului, conform regulilor de bună practică medicală.

Orice soluție injectabilă, seringă și ac pentru injectare neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.